# Alzheimer Hastalığında Resveratrolün Nöroprotektif Etkileri

Yüksel Ceyda Çetin[1], Havvanur Yoldaş İlktaç[2]

[1] İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Diyetetik Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0003-6933-9926.
[2] İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-7433-6370.

**ÖZET**

Alzheimer, ileri yaş bireylerde görülen bilişsel işlevlerde ilerleyici kayıplar ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşlerle karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. Patogenezinde çoklu mekanizmalar rol oynamakta olup; özellikle beynin medial temporal lob ve neokortikal bölgelerde biriken amiloid-β plakları ile hiperfosforile tau proteinlerinden oluşan nörofibriller yumaklar karakteristik bulgular arasında yer almaktadır. Bu birikimler, oksidatif stres, kronik inflamasyon, nörotransmitter dengesizlikleri ve sinaps kaybı ile birlikte nöron ölümünü tetikleyerek iletişimde güçlük, yürütücü işlev bozuklukları ve bilişsel gerilemelere yol açmaktadır. Günümüzde medikal tedavilere ek olarak, hastalığın prognozunu olumlu yönde etkileyebilecek beslenme temelli yaklaşımlara olan ilgi son yıllarda artış göstermektedir. Polifenol ailesi içerisinde yer alan resveratrol, Alzheimer hastalığına karşı potansiyel terapötik etkileriyle öne çıkan biyolojik aktif bir bileşiktir. Üzüm kabuğu, kırmızı şarap, dut ve fıstık gibi bazı besinlerde doğal olarak bulunan resveratrol; serbest radikalleri nötralize etme, inflamatuar yanıtları baskılama ve nörodejeneratif süreçleri yavaşlatma gibi önemli biyolojik özellikler taşır. Polifenolik bileşiklerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla desteklenmiş olsa da farmakokinetik açıdan sınırlılıklar, özellikle hızlı metabolize edilmeleri ve düşük oral biyoyararlanıma sahip olmaları, klinik uygulamalardaki etkinliklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Resveratrol özelinde değerlendirildiğinde; bu bileşiğin suda çözünürlüğünün düşük olması, hızla metabolize edilmesi ve kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçememesi, sistemik etkinliğini azaltan başlıca sorunlardandır. Bu nedenle, son yıllarda resveratrolün biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini artırmaya yönelik nanoteknolojik taşıyıcı sistemler ve enkapsülasyon yöntemleri üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu derleme makalede, resveratrolün Alzheimer hastalığı üzerindeki potansiyel nöroprotektif etkilerini ve bu etkinin artırılmasına yönelik geliştirilen biyoyararlanımını artırmaya yönelik güncel bilimsel yaklaşımların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, Resveratrol, Biyoyararlanım, İnflamasyon, Polifenoller

**ABSTRACT**

Alzheimer's is a neurodegenerative disease characterized by progressive loss of cognitive functions and significant decline in quality of life in older individuals. There are several mechanisms that contribute to its pathogenesis. Neurofibrillary tangles, which are composed of amyloid-β plaques and hyperphosphorylated tau proteins, are particularly evident in the medial temporal lobe and neocortical regions of the brain. These characteristics are among the diagnostic findings. These accumulations can trigger neuronal death due to oxidative stress, chronic inflammation, neurotransmitter imbalances, and synapse loss. This can result in communication difficulties, executive dysfunction, and cognitive decline. In addition to medical treatments, there has been a growing interest in nutrition-based approaches that can positively affect the prognosis of the disease. Resveratrol, a polyphenol, is a biologically active compound with potential therapeutic effects against Alzheimer's disease. Resveratrol, a natural compound found in certain foods such as grape skins, red wine, berries, and peanuts, possesses significant biological properties. These properties include the ability to neutralize free radicals, suppress inflammatory responses, and decelerate neurodegenerative processes. Despite the numerous studies that have demonstrated the positive effects of polyphenolic compounds on health, their pharmacokinetic limitations, particularly their rapid metabolization and low oral bioavailability, considerably restrict their effectiveness in clinical applications. The primary challenges impeding the systemic efficacy of resveratrol are its low water solubility, rapid metabolization, and inadequate ability to cross the blood-brain barrier. Consequently, in recent years, there has been significant research focused on nanotechnological carrier systems and encapsulation methods. The objective of this research is to enhance the bioavailability and therapeutic efficacy of resveratrol. The present review article aims to examine the potential neuroprotective effects of resveratrol on Alzheimer's disease and the current scientific approaches to enhance its bioavailability.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Resveratrol, Bioavailability, Inflammation, Polyphenols

**Sorumlu yazar:** Yüksel Ceyda Çetin, yukselceyda2001@hotmail.com, **Geliş tarihi:** 28.05.2025, **Kabul tarihi:** 04.07.2025

## 1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), ilerleyici bilişsel gerilemeyle seyreden ve merkezi sinir sistemi üzerinde yıkıcı etkileri ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre, günümüzde yaklaşık 35,6 milyon birey AH tanısı almış olup, bu sayının yaşlı nüfusun artışına paralel olarak 2030 yılına kadar 65,7 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Alzheimer hastalığı, nörolojik açıdan serebral korteks ve hipokampüs başta olmak üzere beyindeki dejeneratif değişimlerle; patolojik düzeyde ise amiloid-β (Aβ) plaklarının birikimi, nörofibriler yumaklar (NFTs)'ın oluşması ve tau proteinlerinde anormal fosforilasyon sürecidir (3).

Hastalığın en çok kabul gören açıklamalarından biri olan amiloid kaskad hipotezi, Aβ peptitlerinin beyinde birikiminin AH'nın başlangıcında temel rol oynadığını öne sürer (4). Bu hipoteze göre, sinir hücrelerinde bulunan amiloid prekürsör proteini (APP), önce β-sekretaz ardından γ-sekretaz enzimleri tarafından parçalanarak Aβ38, Aβ40 ve özellikle nörotoksik etkisi yüksek olan Aβ42 peptitlerini oluşturur. Oluşan bu Aβ peptitleri hem hücre içinde hem de dışında birikerek sinaptik iletişimi bozar; bunun sonucunda oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal ölüm gibi patolojik süreçler tetiklenir (4–6). Buna ek olarak, tau proteinlerindeki yapısal ve işlevsel bozulmalar da hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynar. Normalde mikrotübülleri stabilize eden bu proteinler, aşırı fosforilasyon sonucunda işlevini yitirir ve NFTs'a dönüşerek nöronal yapıyı bozar. Bu süreç, mikroglia gibi bağışıklık hücrelerini aktive ederek iltihabi yanıtları artırır ve nöronal hasarı şiddetlendirir (4,7).

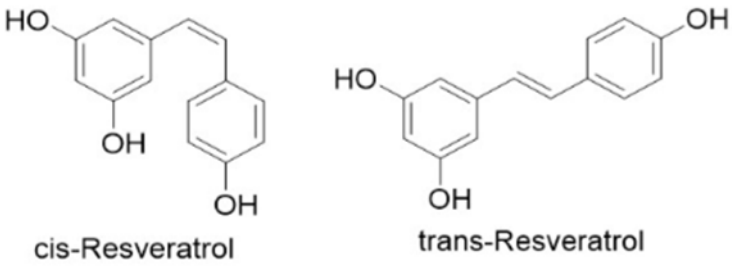
Literatürde AH'nda beslenmenin önemini vurgulayan ve uygun beslenme yaklaşımlarının hastalığın olumsuz etkilerini azaltılabileceğini gösteren çok sayıda bilimsel çalışmalar mevcuttur (8–11). Özellikle Akdeniz Diyeti gibi sağlıklı beslenme modelleriyle nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde, bu tür diyetlerin mortalite ve morbidite riskini azaltabileceği belirtilmektedir (12). Akdeniz Diyeti, yüksek oranda bitkisel besinleri içeren; tahıllar, sebzeler ve meyvelerin miktarının yüksek olduğu bir diyet modelidir. Yapılan araştırmalar, polifenoller açısından zengin meyve ve sebzelerin düzenli tüketiminin, AH riskini azaltabileceğini ve hastalığın başlangıcını geciktirebileceğini göstermektedir (5,13). Polifenoller, bitkiler tarafından doğal olarak sentezlenen ve çeşitli fenol birimlerinden oluşan ikincil metabolitlerdir. Bu bileşikler, antioksidan kapasiteleri ve biyolojik etkileriyle dikkat çekmekte; oksidatif stres, iltihaplanma ve hücre hasarına karşı koruyucu roller üstlenmektedir (14).

Polifenol sınıfında yer alan resveratrol, stilben türevleri arasında bulunmakta olup; üzüm, yaban mersini, yer fıstığı, çay ve kırmızı şarap gibi birçok bitkisel kaynakta yaygın olarak bulunmaktadır (14). Resveratrol, nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkiler başta olmak üzere birçok potansiyel sağlık yararıyla ilişkilendirilmiştir (6,15). Özellikle, kan-beyin bariyeri (KBB)'ni geçebildiği gösterilmiş olması, bu bileşiği nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik farmakolojik stratejilerde öne çıkan bir aday haline getirmiştir. Ancak, bu bileşiğin klinik etkinliğini sınırlayan en temel faktörlerden biri düşük biyoyararlanımıdır (4).

Bu sınırlılığın aşılması amacıyla, resveratrolün stabilitesini ve biyoyararlanımını artırmak üzere çeşitli nanokapsülasyon temelli taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Son dönem çalışmalarda, bu tür nanoformülasyonların resveratrolün farmakokinetik özelliklerini iyileştirdiği ve merkezi sinir sistemi üzerindeki terapötik etkinliğini artırabileceği gösterilmiştir (4,16). Bu derlemenin amacı, doğal bir polifenol olan resveratrolün beslenme yoluyla alımının, AH'nın patofizyolojisi, ilerleyişi ve klinik semptomları üzerindeki olası koruyucu ve terapötik etkilerini ortaya koymak; ayrıca resveratrolün sınırlı biyoyararlanımına yönelik geliştirilen nanoteknolojik taşıyıcı sistemleri, güncel literatür doğrultusunda değerlendirmektir.

## 2. RESVERATROL

Resveratrol, kimyasal olarak 3,4',5-trihidroksistilben yapısına sahip doğal bir fitoaleksin olup, çeşitli bitki türlerinde yaygın şekilde bulunmaktadır. İlk kez beyaz hellebore (Veratum grandiflorum) bitkisinden izole edilen resveratrolün daha sonra dut, üzüm kabuğu, kırmızı şarap, yer fıstığı ve yaban mersini gibi çeşitli bitkisel kaynaklarda da bulunduğu tespit edilmiştir. Günümüzde resveratrolün 70'ten fazla bitki türünde doğal olarak bulunduğu bilinmekte olup, en zengin kaynaklardan biri kırmızı şaraptır (2,6). Resveratrol, polifenoller sınıfı içerisinde yer alan stilben türevlerinin önemli bir üyesi olarak kabul edilmektedir. Yapısındaki belirli çift bağlar sayesinde cis ve trans olmak üzere iki farklı izomerik formda bulunabilmektedir (Şekil 1).




**Şekil 1.** Resveratrolün cis- ve trans-konfigürasyonu (35)

Biyoyararlanımı daha yüksek ve biyolojik etkileri daha güçlü olan formu trans-resveratroldür. Bu nedenle, trans formu hem beslenme alanında hem de farmakolojik uygulamalarda daha yaygın olarak tercih edilmektedir (16).

Resveratrolün emilim oranı ve sistemik dolaşıma geçen metabolit düzeyleri, bileşiğin konsantrasyonundan ziyade kimyasal yapısına bağlıdır. Oral yolla alındığında, resveratrolün yalnızca %5–10'luk bir kısmı ince bağırsakta emilebilmekte, geri kalan büyük bölümü ise değişime uğramadan kalın bağırsağa ulaşmaktadır. Emilimi takiben, enterositlerde başlayan metabolizma süreci, karaciğerde resveratrolün hızla glukuronid ve sülfat konjugatlarına dönüşmesi ile devam eder. Bu yoğun metabolik dönüşüm, resveratrolün biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltan temel sınırlayıcı faktörler arasındadır (17).

Resveratrol, vücut fonksiyonlarını desteklemek amacıyla yaygın olarak besin takviyesi şeklinde kullanılmaktadır (18). Avrupa Komisyonu'nun 2017/2470 sayılı uygulama yönetmeliğine göre, yetişkin bireylerde kullanılmasına izin verilen en yüksek trans-resveratrol dozu 150 mg/gün olarak belirlenmiştir (19). Küresel düzeyde piyasada bulunan ticari ürünlerde ise trans-resveratrol miktarlarının genellikle 50–500 mg arasında değiştiği bildirilmektedir. Klinik araştırmalar, 700–1000 mg/kg vücut ağırlığı/gün düzeyine kadar olan resveratrol alımının toksikolojik açıdan güvenli olduğunu ve kısa süreli kullanımlarda günde 2 g'a kadar tüketimin herhangi bir olumsuz etki yaratmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, birçok çalışmada, günlük 5 g'a kadar olan dozlarda resveratrol kullanımının iyi tolere edildiği ve ciddi yan etkilere yol açmadığı rapor edilmiştir (15). Bununla birlikte, yüksek doz uygulamalarında (2,5–5 g/gün) en sık bildirilen yan etkiler hafif-orta şiddette olup; bulantı, karın ağrısı, gaz ve ishal gibi gastrointestinal semptomlarla sınırlı kalmaktadır (17).

## 3. RESVERATROLÜN ALZHEİMER HASTALIĞINDAKİ TERAPÖTİK POTANSİYELİ

### *3.1. Resveratrolün antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri*

Alzheimer hastalığının patogenezinde oksidatif stresin merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir (2). Bu doğrultuda dikkat çeken biyoaktif bileşiklerden biri olan resveratrol, reaktif oksijen türleri (ROS)'ni nötralize etme ve oluşumlarını engelleme kapasitesine sahiptir. Resveratrol aynı zamanda lipid peroksidasyonunu baskılayarak hücresel zararı azaltmakta ve metal iyonlarını şelatlayarak oksidatif stresin etkilerini sınırlamaktadır (16).

Resveratrol ayrıca kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve böylece merkezi sinir sistemi düzeyinde terapötik etki gösterebilmektedir. Bu etkilerin temelinde, resveratrolün antioksidan savunma sistemlerini aktive edebilmesi ve özellikle antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırabilmesi yer almaktadır (2). Çeşitli deneysel modellerde resveratrolün nöronlarda apoptotik hücre ölümünü engellediği ve hücresel fonksiyon bozukluklarını azaltıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (2,5,20). Bu özellikleri sayesinde resveratrol, AH başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığa karşı potansiyel bir tedavi ajanı olarak değerlendirilmektedir (2).

Polifenoller, sahip oldukları antioksidan kapasiteleri sayesinde inflamatuar süreçleri modüle edebilmekte; bu etkilerini özellikle inflamatuar mediatörlerin gen ekspresyonunu düzenleyerek ortaya koymaktadır. Toll benzeri reseptörler (TLR), bağışıklık sisteminin doğuştan gelen savunma yanıtında rol oynayan önemli desen tanıma reseptörleri arasında yer almaktadır. Bu reseptörler aracılığıyla patojenler tanınmakta ve sitokin üretimi tetiklenmektedir. Resveratrol, özellikle TLR4 sinyal yolunu hedef alarak bu yolun aktivasyonunu baskılamakta; böylece interlökin (IL)-18 ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe ederek inflamatuar yanıtın şiddetini azaltmaktadır (14).

Tau protein agregasyonu ve nörotoksisite üzerine odaklanan bir in vitro çalışmada, resveratrol uygulaması proinflamatuar sitokin düzeylerinde anlamlı azalmalar sağlamıştır. Spesifik olarak, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) düzeyinde %27,8 ve IL-1β düzeyinde %28,1 oranında düşüş gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, resveratrolün nöroinflamasyonu hedef alarak AH'nın patogenezine karşı potansiyel koruyucu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (21).

Başka bir in vitro çalışmada ise BV2 mikroglia hücreleri 24 saat boyunca C-reaktif protein (mCRP) ile, resveratrol varlığında veya yokluğunda inkübe edilmiştir. Kullanılan 50 μg/mL mCRP dozu, hücrelerde nitrik oksit üretimini artırmış ve inflamatuar yanıtın önemli bir bileşeni olan NOD-benzeri reseptör ailesi pirin domain içeren 3 (NLRP3) inflammazom yolunu aktive etmiştir. Aynı zamanda, inflamasyonda rol alan siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin ekspresyonu artmış ve proinflamatuar sitokinlerin salınımı tetiklenmiştir. Buna karşılık, resveratrol uygulaması bu inflamatuar yanıtı anlamlı düzeyde baskılamış; ayrıca antioksidan savunma sisteminde görevli olan katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz 2 (SOD2) genlerinin ekspresyonunu artırmıştır (22).

Resveratrol hem sağlıklı bireylerde hem de Alzheimer hastalarında, Sirtuin 1 (SIRT1) ekspresyonunu artırabilmektedir. Sirtuin 1 yaşlanma, metabolizma, oksidatif stres yanıtı ile nöroproteksiyon gibi pek çok hücresel süreci dinamik biçimde düzenleyen bir sirtuin proteinidir (6). Resveratrolün bu biyolojik etkilerinin merkezinde, SIRT1 aktivasyonu aracılığıyla nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolunun baskılanması yer almaktadır. Sirtuin 1, NF-κB'nin transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederek TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmakta; bu sayede oksidatif stresin ve nöroinflamatuar süreçlerin kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır. Bu mekanizmalar sayesinde resveratrol, AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda inflamasyon kaynaklı nöronal hasarın önlenmesinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmektedir (22,23).

### *3.2. Resveratrolün nöroprotektif etkileri*

Resveratrolün özellikle AH'nda nöroprotektif etkileriyle bilişsel gerilemeyi yavaşlatıcı bir rol üstlendiği bilinmektedir (24). Alzheimer hastalarının dahil edildiği bir klinik çalışmada, katılımcılara günde 300 mg ve 1000 mg olmak üzere iki farklı dozda resveratrol verilmiş; 1000 mg/gün dozunun, tedavi başlangıcından itibaren 90. güne kadar psikomotor işlem hızını anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir. Ancak dikkat veya sözel akıcılık gibi diğer bilişsel işlevler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı raporlanmıştır (16).

Amiloid-β peptitleri, AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda amiloid plak oluşumunda rol oynayan temel peptit grubudur. En yaygın türleri Aβ40, Aβ42 ve Aβ38 olup, bunlar arasında özellikle Aβ42, agregasyona en yatkın ve nörotoksisite açısından en öne çıkan formdur. Yapılan sistematik bir derlemede, resveratrolün Alzheimer hastalarında beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki Aβ40 ve Aβ42 düzeylerini ve serumdaki Aβ40 seviyelerini anlamlı biçimde azaltabildiği bildirilmiştir (6).

Trans-resveratrolün güvenliliği, tolere edilebilirliği ve terapötik etkisi ise, hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında yürütülen çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada trans-resveratrolün orta ila hafif AH'nın tedavisinde potansiyel nöroprotektif etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular, trans-resveratrolün Aβ birikimini ve buna bağlı oluşan nörotoksisiteyi azaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca, bu etkiler sonucunda beyindeki nöroinflamasyonun da azalabileceği ortaya konmuştur (1).

Resveratrol takviyesinin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini değerlendiren meta-analiz çalışmaları, mevcut literatürdeki bulguların hem umut verici hem de sınırlayıcı yönlerine işaret etmektedir (25,26). Alzheimer hastalığı tanısı almış bireyler üzerinde yapılan çalışmaları inceleyen Tosatti ve arkadaşlarının yürüttüğü meta-analiz, yalnızca dört randomize kontrollü çalışmayı kapsamaktadır. Bu sayı, elde edilen bulguların genellenebilirliği açısından önemli bir sınırlılık

oluşturmaktadır. Dahil edilen çalışmaların müdahale süreleri 12 ila 52 hafta arasında değişmekte olup, uygulanan protokoller arasında belirgin metodolojik farklılıklar bulunmaktadır. Bu çeşitlilik, resveratrolün AH üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçların karşılaştırılabilirliğini ve yorumlanabilirliğini güçleştirmektedir (25).

Benzer sınırlılıklar, resveratrolün sağlıklı bireylerdeki bilişsel performansa etkilerini inceleyen Marx ve arkadaşlarının meta-analizinde de dikkat çekmektedir. Bu sistematik derlemede, preklinik çalışmalar resveratrolün bilişsel işlevler üzerindeki potansiyelini destekler nitelikte değerlendirilmiş olsa da klinik veriler çelişkili bulunmuştur. İncelenen 10 çalışmanın beşinde resveratrol takviyesinin bilişsel performans üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca, çalışmalar arasında uygulanan dozların 75 mg ile 500 mg arasında değiştiği; ancak doz ile etkinlik arasında net bir doz-yanıt ilişkisinin kurulamadığı belirtilmiştir (26).

Öte yandan, bazı uzun süreli klinik çalışmalar resveratrolün AH üzerindeki olumlu etkilerini desteklemektedir. Hafif-orta evre AH tanısı almış 119 bireyin dahil edildiği bir çalışmada, katılımcılara 52 hafta boyunca günde iki kez bir gram dozunda oral resveratrol uygulanmış ve tedavi grubunda BOS Aβ40 düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca günlük yaşam aktivitelerinde görülen bozulmanın plasebo grubuna kıyasla daha yavaş ilerlediği bildirilmiştir (27). Kocatürk ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir çalışmada ise, 12 ay boyunca uygulanan günlük 500 mg resveratrol takviyesinin serum Aβ40 düzeylerini anlamlı biçimde azalttığı ve BOS Aβ40 düzeylerinde de düşüş sağladığı rapor edilmiştir (28).

Bu klinik bulgulara paralel olarak, preklinik düzeyde yapılan deneysel araştırmalar da resveratrolün nöroprotektif potansiyelini desteklemektedir. Alzheimer hastalığı fare modeli kullanılarak gerçekleştirilen bir in vitro çalışmada, resveratrolün terapötik etkileri değerlendirilmiş; egzersizin tek başına inflamatuar belirteçlerde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı, buna karşın resveratrol uygulamasının inflamasyon düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı belirlenmiştir (20). Bu veriler, resveratrolün hem biyokimyasal belirteçler hem de bilişsel çıktılar üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte, bu etkinliğin klinik düzeyde daha güvenilir biçimde ortaya konabilmesi için daha büyük örneklem gruplarını içeren, müdahale süresi uzun ve doz-cevap ilişkisini ortaya koyacak şekilde tasarlanmış ileri düzey randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 4. RESVERATROLÜN BİYOYARARLANIMINI ARTIRMAYA YÖNELİK GÜNCEL BİLİMSEL YAKLAŞIMLAR

Resveratrol, Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BSS)'ne göre Sınıf II'de yer almakta olup, yüksek bağırsak geçirgenliğine karşın suda oldukça düşük çözünürlük göstermektedir. Bu özellik, bileşiğin oral yolla alındığında biyoyararlanımını sınırlayan başlıca etkenlerden biridir. Sulu ortamlarda çözünürlüğü son derece düşük olan resveratrol, etanol gibi organik çözücülerde daha iyi çözünür; bu nedenle kırmızı şarap gibi alkol içeren içeceklerle birlikte alındığında emilim düzeyinde artış gözlemlenebilir. Ancak terapötik etkilerinin etkin biçimde ortaya çıkabilmesi için, farmasötik formülasyonlarda çözünürlüğün artırılması ve farmakokinetik sınırlamaların aşılması büyük önem taşımaktadır (4,29).

Resveratrolün düşük biyoyararlanımı yalnızca çözünürlüğüne bağlı değildir; kısa biyolojik yarı ömrü, hızlı metabolizmaya uğraması, kimyasal kararsızlığı ve ışığa duyarlılığı da sistemik etkinliğini sınırlandıran diğer önemli faktörlerdir. Oral alımdan sonra hızla metabolize olarak karaciğerde elimine edilir ve sistemik dolaşıma sınırlı düzeyde ulaşır. Bu durum, özellikle nörodejeneratif hastalıklar gibi resveratrolün doğrudan hedef dokulara ulaşmasının kritik olduğu durumlarda, bileşiğin terapötik etkilerini belirgin biçimde kısıtlamaktadır. Çünkü bir biyoaktif bileşiğin terapötik etkinliği büyük ölçüde sistemik biyoyararlanım düzeyine bağlıdır. Ayrıca resveratrolün emilim oranı ve dolaşıma geçen metabolit düzeyi, bileşiğin yalnızca plazma konsantrasyonuna değil, aynı zamanda yapısal özelliklerine de bağlıdır. Özellikle polimerizasyon derecesi ve yapısal karmaşıklık, resveratrolün ince bağırsakta absorbe edilip edilmeyeceğine ya da değişmeden kalın bağırsağa ulaşıp ulaşamayacağı konusunda belirleyici rol oynamaktadır (4,17).

Tüm bu farmakokinetik sınırlamaları aşmak amacıyla geliştirilen nanoteknolojik taşıyıcı sistemler, özellikle hidrofobik yapıda olan resveratrol gibi polifenollerin çözünürlüğünü, stabilitesini ve biyoyararlanımını artırma potansiyeli taşımaktadır (4,30). Bu sistemler arasında yer alan enkapsülasyon teknolojileri, resveratrol gibi aktif bileşiklerin çevresel etmenlerden korunması, kontrollü salımı ve hedef dokuya iletimi amacıyla bir

taşıyıcı yapı veya duvar görevi gören matriks içerisine hapsedildiği bir teknolojidir (31). Bu yöntem, resveratrolün suda homojen şekilde dağılmasını sağlayarak çeşitli gıda ürünlerine eklenmesini mümkün kılar. Aynı zamanda bileşiğin kimyasal kararlılığını artırır ve ultraviyole ışık ile oksijen gibi çevresel etkenlere karşı korunmasına yardımcı olur. Enkapsülasyon, aynı zamanda gastrointestinal sıvılarda çözünürlüğü artırarak, resveratrolün enterositler aracılığıyla emilimini kolaylaştırır ve böylece biyoyararlanımı iyileştirir (16).

Özellikle AH başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıkların beslenme temelli yaklaşımlarla desteklenmesinde karşılaşılan en büyük fizyolojik engellerden biri KBB'dir. Seçici geçirgenliğe sahip bu yapı, resveratrol gibi birçok biyoaktif bileşiğin beyin dokusuna etkin şekilde ulaşmasını sınırlamakta ve buna bağlı olarak terapötik potansiyelini azaltmaktadır. Bu nedenle, nanoteknoloji temelli taşıyıcı sistemler, yalnızca biyoyararlanımı artırmakla kalmayıp, aynı zamanda bu bileşiklerin KBB'ni aşarak hedef dokuya ulaşmasını sağlama yönünden de büyük bir avantaj sunmaktadır (4,18,32).

Nanoenkapsülasyon, biyoaktif bileşiklerin kimyasal stabilitesini artırmak, çevresel etkenlere karşı korumak ve hedeflenen dokuya kontrollü salımını sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir enkapsülasyon teknolojisidir. Nanoenkapsülasyon, enkapsülasyon teknolojisinin nanometre ölçeğindeki uygulamasıdır ve bu yöntemde elde edilen parçacık boyutu genellikle 1 mikrondan küçük olup (<1000 nm), nano ölçekli sistemler kategorisinde yer alır (31).

Nanoenkapsülasyon sistemlerinde sıklıkla kullanılan taşıyıcı yapılardan biri de nanoparçacıklardır. Nanoteknolojinin temel bileşenlerinden biri olan bu yapılar, genellikle 1–100 nm aralığında boyutlara sahip olup, ilaç taşıma sistemleri içinde önemli bir yer tutar. Yapısal özelliklerine göre üç ana sınıfa ayrılır: organik, inorganik ve karbon bazlı nanoparçacıklar (4). Organik nanoparçacıklar çoğunlukla protein, karbonhidrat veya protein-polisakkarit konjugatlarından oluşurken; inorganik nanoparçacıklar ise altın, gümüş ve silika gibi metallerden elde edilmektedir (30).

Bu taşıyıcı sistemler, özellikle polifenol grubu bileşiklerin biyoyararlanımını artırmada önemli avantajlar sunmaktadır. Örneğin, jelatin bazlı nanoparçacık sistemleri, resveratrol gibi çekirdek yapılı bileşikleri mide asidi gibi gastrointestinal koşullardan koruyarak, ince bağırsakta yapısal bütünlüklerini sürdürmelerini ve böylece daha etkin şekilde emilmelerini mümkün kılmaktadır (30). Nitekim obezite ile ilişkili AH modeline sahip in vitro bir çalışmada, resveratrol yüklü kitosan nanoparçacıklarının yüzeyine beyin hedefli bir peptit konjuge edilmiş ve bu modifikasyon sonucunda, nanoparçacıkların KBB'ni etkili bir şekilde geçebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu taşıyıcı sistemin, glukoz taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu artırdığı, antioksidan enzim aktivitelerini yükselttiği ve mikroglia hücre aktivasyonunu baskıladığı da rapor edilmiştir (33).

Bununla birlikte, resveratrolün taşınmasına yönelik araştırmalar yalnızca polimerik nanoparçacıklarla sınırlı değildir. Lipozomlar, katı lipid nanoparçacıklar (SLNP) ve nanoemülsiyonlar gibi diğer nanoteknolojik sistemler de kapsamlı şekilde incelenmektedir (16). Bu alternatifler arasında, nano yapılı lipid taşıyıcılar (NLC)'lar, SLNP'ların ikinci nesil versiyonları olarak geliştirilmiş ve özellikle resveratrol gibi lipofilik bileşiklerin taşınmasında öne çıkan sistemlerden biri hâline gelmiştir. Bu taşıyıcılar, çekirdek yapılarında katı ve sıvı lipidlerin belirli oranlarda kombinasyonu sayesinde, kristal yapıda oluşturulan düzensizlikle ilaç yükleme kapasitesini artırmakta, aynı zamanda fiziksel stabiliteyi desteklemektedir. Resveratrolün NLC'lar aracılığıyla taşınması, bileşiğin çözünürlük ve biyoyararlanım sınırlamalarının aşılmasına katkı sağlamakta; bunun yanı sıra oksidatif stresin azaltılması, inflamasyonun baskılanması ve nöroprotektif etkilerin güçlendirilmesi gibi çok boyutlu terapötik faydalar sunmaktadır (16). Resveratrol bazlı nanoformülasyonların AH üzerindeki etkilerine ilişkin karşılaştırılmalı bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bununla birlikte, bu tür nanoteknolojik taşıyıcıların olası toksik etkileri ve uzun dönem güvenlilik profilleri hâlen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (5). Polimerik nanoparçacıklar, sahip oldukları önemli terapötik potansiyele karşın, hücrelerle olan etkileşim biçimleri ve kan-beyin bariyerini aşma yetenekleri nedeniyle toksisite oluşturma riski taşımaktadır (32). Her ne kadar tedaviye yönelik nanoteknolojik yaklaşımlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da bu gelişmelerin preklinik aşamadan kliniğe aktarımında özellikle Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda yüksek başarısızlık oranı önemli bir engel oluşturmaktadır (34). Bu nedenle, AH gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde klinik uygulamalara geçilmeden önce bu sistemlerin güvenlilik profili ve terapötik etkinliğinin doğrulanması amacıyla

ileri düzey, kapsamlı insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (5).

**Tablo 1.** Resveratrol nanoformülasyonlarının karşılaştırmalı özeti (4)

| Resveratrol Türü | Nanoparçacık Tipi | AH Üzerindeki Etkileri |
|---|---|---|
| Organik nanoparçacık | NLC'lar* | Beyine ulaşan bileşen miktarını artırır.<br>Daha hızlı emilim sağlar. |
| Organik nanoparçacık | Transferrin kaplı NLC'lar | Kontrollü salım gerçekleştirir. Beyinde yaklaşık 1,7 kat daha yüksek birikim elde edilmesini sağlar. |
| Organik nanoparçacık | Peptit kaplı kitosan nanoparçacıklar | Beyindeki insülin direncini, Aβ birikimini, lipid birikimini, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır. |
| Organik nanoparçacık | Çift modifiye NLC'lar | Dolaşım süresini uzatır.<br>Kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırır. |
| İnorganik nanoparçacıklar | Selenyum nanoparçacıkları | Güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etki gösterir.<br>Aβ proteinlerinin seviyesini düzenleyerek nöroprotektif etki sağlar. |
| İnorganik nanoparçacıklar | Altın nanoparçacıklar | Nazal yolla kolay geçiş imkânı sunar. Hücre içi alımı ve taşıma etkinliğini artırarak mekânsal hafızanın iyileşmesini destekler. |

**Tablo 2.** Nanoteknoloji ile ilgili temel kavramlar

| Kavram | Tanım | Ölçek | Diğer Kavramlarla İlişkisi |
|---|---|---|---|
| Enkapsülasyon | Bir aktif bileşiğin çevresel etkenlerden korunması ve kontrollü salımı amacıyla bir matriks içine hapsedilmesidir (18). | Mikro - makro | Nanoenkapsülasyon bu teknolojinin nano ölçekli özel biçimidir (18). |
| Nanoenkapsülasyon | Enkapsülasyonun nano boyutta uygulandığı formudur. Aktif madde, nano ölçekli bir kapsül içine alınır (36). | Nano (1–1000 nm) | Enkapsülasyonun alt dalıdır, nanoteknolojinin uygulama alanıdır (36). |
| Nanoparçacık | Çeşitli materyallerden oluşan nano yapılı parçacıklardır (16). | Nano (1–1000 nm) | Nanoenkapsülasyonda kapsül görevi görür; organik, inorganik veya karbon bazlı olabilir (16). |

## 5. SONUÇ

Alzheimer hastalığı küresel düzeyde artan prevalansı ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu bağlamda, resveratrol çok yönlü nöroprotektif etkileri sayesinde hastalığın önlenmesi ve tedavisinde umut vadeden bir bileşik olarak öne çıkmaktadır. Literatürdeki bulgular, resveratrolün antioksidan kapasitesinin yanı sıra Aβ peptitlerinin oluşumunu engelleme yeteneği ve pro-inflamatuar sitokinleri baskılama özellikleri sayesinde nöroprotektif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, resveratrolün kısa biyolojik yarı ömrü, hızlı metabolizması, düşük suda çözünürlüğü ve kimyasal stabilite sorunları, sistemik biyoyararlanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır. Oral alım sonrası sadece %5–10 oranında sistemik dolaşıma ulaşabilmesi, terapötik etkinliğini kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle, resveratrolün klinik uygulamalardaki etkinliğini artırmak için yeni farmasötik taşıma stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle nanoteknolojik taşıyıcı sistemlerin, biyoyararlanımını artırarak kan-beyin bariyerini geçme kapasitesini iyileştirebileceğini ve hedef dokulara daha etkin ulaşım sağlayabileceğini göstermektedir. Bu sayede, resveratrolün AH'nın tedavi ve yönetimindeki terapötik potansiyelinin anlamlı düzeyde artırılabileceği öngörülmektedir. Ancak bu potansiyelin klinik olarak doğrulanabilmesi için, söz konusu yenilikçi uygulamaların doz, güvenlilik ve etkinlik profillerinin daha kapsamlı klinik araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

***Etik Onay:*** Makale derleme türündedir
***Yazar Katkıları:*** Makaleye tüm yazarlar eş katkı sağlamıştır.
***Çıkar Çatışması Beyanı:*** Yazarlar herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir
***Destek/ Finansman Bilgileri:*** Herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Gu J, Li Z, Chen H, Xu X, Li Y, Gui Y. Neuroprotective Effect of Trans-Resveratrol in Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Randomized, Double-Blind Trial. Neurology and Therapy. 2021;10(2):905–17.

2. Rao YL, Ganaraja B, Joy T, Pai MM, Ullal SD, Murlimanju BV. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer's disease. Frontiers in Bioscience. 2020;12(1):139-149.

3. Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and Neuroprotection: Impact and Its Therapeutic Potential in Alzheimer's Disease. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:619024.

4. Kamath AP, Nayak PG, John J, Mutalik S, Balaraman AK, Krishnadas N. Revolutionizing neurotherapeutics: Nanocarriers unveiling the potential of phytochemicals in Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2024;259:110096.

5. Albadrani HM, Chauhan P, Ashique S, Babu MA, Iqbal D, Almutary AG, et al. Mechanistic insights into the potential role of dietary polyphenols and their nanoformulation in the management of Alzheimer's disease. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2024;174:116376.

6. Azargoonjahromi A, Abutalebian F. Unraveling the therapeutic efficacy of resveratrol in Alzheimer's disease: an umbrella review of systematic evidence. Nutrition and Metabolism. 2024;21(1):15.

7. Samal M, Srivastava V, Khan M, Insaf A, Penumallu NR, Alam A, et al. Therapeutic Potential of Polyphenols in Cellular Reversal of Patho-Mechanisms of Alzheimer's Disease Using In Vitro and In Vivo Models: A Comprehensive Review. Phytotherapy Research. 2025;39(1):25-50.

8. Xu Lou I, Ali K, Chen Q. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. Frontiers in Neuroscience. 2023;17:1147177.

9. Nucci D, Sommariva A, Degoni LM, Gallo G, Mancarella M, Natarelli F, et al. Association between Mediterranean diet and dementia and Alzheimer disease: a systematic review with meta-analysis. Aging Clinical and Experimental Research. 2024;36(1):77.

10. Ruan Y, Tang J, Guo X, Li K, Li D. Dietary fat intake and risk of Alzheimer's disease and dementia: a meta-analysis of cohort studies. Current Alzheimer Research. 2018;15(9):869-876.

11. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's Disease. 2014;39(2):271–282.

12. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. Neurology. 2007;69(11):1084-1093.

13. Bhullar KS, Rupasinghe HP. Polyphenols: Multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2013;2013:891748.

14. Petrella C, Di Certo MG, Gabanella F, Barbato C, Ceci FM, Greco A, et al. Mediterranean Diet, Brain and Muscle: Olive Polyphenols and Resveratrol Protection in Neurodegenerative and Neuromuscular Disorders. Current Medicinal Chemistry. 2021 28(37):7595-7613.

15. Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2021;143:112164.

16. Salla M, Karaki N, El Kaderi B, Ayoub AJ, Younes S, Abou Chahla MN, et al. Enhancing the Bioavailability of Resveratrol: Combine It, Derivatize It, or Encapsulate It? Pharmaceutics. 2024;16(4):569.

17. Szymkowiak I, Marcinkowska J, Kucinska M, Regulski M, Murias M. Resveratrol Bioavailability After Oral Administration: A Meta-Analysis of Clinical Trial Data. Phytotherapy Research. 2025;39(1):453-464.

18. Rostami M, Beheshtizadeh N, Mazaheri EL, Mirzaei G, Andishmand H, Mafi A, et al. Resveratrol-loaded nanocarriers: Characteristics, sources, health effects, recent delivery systems, and their food and biomedical applications. Food Bioscience. 2024;61:104845.

19. Implementing Regulation - 2017/2470 [Internet]. Brussels: EUR-Lex – Access to European Union law; [cited 2025 Jun 24]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj.

20. Broderick TL, Rasool S, Li R, Zhang Y, Anderson M, Al-Nakkash L, et al. Neuroprotective effects of chronic resveratrol treatment and exercise training in the 3xtg-ad mouse model of alzheimer's disease. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(19):7337.

21. Sun XY, Dong QX, Zhu J, Sun X, Zhang LF, Qiu M, et al. Resveratrol Rescues Tau-Induced Cognitive Deficits and Neuropathology in a Mouse Model of Tauopathy. Current Alzheimer Research. 2019;16(8):710-722.

22. Bartra C, Yuan Y, Vuraić K, Valdés-Quiroz H, Garcia-Baucells P, Slevin M, et al. Resveratrol Activates Antioxidant Protective Mechanisms in Cellular Models of Alzheimer's Disease Inflammation. Antioxidants. 2024;13(2):177.

23. Renaud J, Martinoli MG. Resveratrol as a Protective Molecule for Neuroinflammation: A Review of Mechanisms. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2014;15(4):318-329.

24. Rege SD, Geetha T, Griffin GD, Broderick TL, Babu JR. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. Frontiers in Aging Neuroscience. 2014;6:218.

25. Tosatti JAG, Fontes AF da S, Caramelli P, Gomes KB. Effects of Resveratrol Supplementation on the Cognitive Function of Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Drugs and Aging. 2022;39(4):285-295.

26. Marx W, Kelly JT, Marshall S, Cutajar J, Annois B, Pipingas A, et al. The Effect of Resveratrol Supplementation on Cognitive Performance and Mood in Adults: A Systematic Literature 2 Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrition Reviews. 2018;76(6):432-444.

27. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. Journal of Neuroinflammation. 2017;14(1):1.

28. Kocatürk RR, Temizyürek A, Özcan ÖÖ, Ergüzel TT, Karahan M, Konuk M, et al. Effect of nutritional supports on malnutrition, cognition, function and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review. International Journal of Neuroscience. 2023;133(12):1355-1373.

29. Almeida H, Ferreira B, Fernandes-Lopes C, Araújo F, Bonifácio MJ, Vasconcelos T, et al. Third-Generation Solid Dispersion Through Lyophilization Enhanced Oral Bioavailability of Resveratrol. ACS Pharmacology & Translational Science. 2024;7(3):888-898.

30. Sahraeian S, Rashidinejad A, Golmakani MT. Recent advances in the conjugation approaches for enhancing the bioavailability of polyphenols. Food Hydrocolloids. 2024;146:109221.

31. Zabot GL, Schaefer Rodrigues F, Polano Ody L, Vinícius Tres M, Herrera E, Palacin H, et al. Encapsulation of Bioactive Compounds for Food and Agricultural Applications. Polymers. 2022;14(19):4194.

32. Dhariwal R, Jain M, Mir YR, Singh A, Jain B, Kumar P, et al. Targeted drug delivery in neurodegenerative diseases: the role of nanotechnology. Frontiers in Medicine. 2025;12:1522223.

33. Yang L, Wang Y, Li Z, Wu X, Mei J, Zheng G. Brain targeted peptide-functionalized chitosan nanoparticles for resveratrol delivery: Impact on insulin resistance and gut microbiota in obesity-related Alzheimer's disease. Carbohydrate Polymers. 2023;310:120714.

34. Sasner M, Territo PR, Sukoff Rizzo SJ. Meeting report of the annual workshop on Principles and Techniques for Improving Preclinical to Clinical Translation in Alzheimer's Disease research. Alzheimer's and Dementia. 2023;19(11):5284-5288.

35. Özkan BN, Güler EM. Resveratrol and Its Anticancer Effects. Hamidiye Medical Journal. 2022;3(2):82–88.

36. Fang Z, Bhandari B. Encapsulation of polyphenols - A review. Trends in Food Science and Technology. 2010;21(10):510–523

**Yasal Uyarı / Yayımcı Notu:** Tüm yayınlarda yer alan açıklamalar, görüşler ve veriler yalnızca ilgili yazar(lar)a ve katkıda bulunan(lar)a aittir; Nuh Naci Yazgan University Journal of Health Research ve/veya editör(ler)e ait değildir. Nuh Naci Yazgan University Journal of Health Research ve/veya editör(ler), içerikte yer alan herhangi bir fikir, yöntem, talimat veya ürün nedeniyle kişilere veya mülke gelebilecek herhangi bir zarardan sorumlu tutulamaz.