

Romatolojik hastalıklarda resveratrol: Geleneksel derleme

*Resveratrol in rheumatologic diseases:
A narrative review*

Öz

Resveratrol (RE; (3,5,4'-trihydroxystilbene)) ilk olarak 1939'da Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum*'dan izole edilen; üzüm, çilek ve yaban mersini gibi bitkilerde bulunan doğal bir polifenoldür. Birçok çalışma resveratrolün oksidatif stresi baskılayıp, inflamatuvar yanıtı azaltarak, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiğini ve apoptozu modüle ettiğini göstermiştir. Romatolojik hastalıklar sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc), romatoid artrit (RA), Takayasu arteriti (TA) gibi sistemik vaskülitleri de içeren otoimmün hastalıklar grubu ile spondiloartritler, gut, osteoartrit gibi inflamatuvar artritleri de içeren heterojen bir hastalık grubudur. Romatolojik hastalıkların tedavisinde ana hedef inflamasyonun baskılanmasıdır. Bu derlemenin amacı, resveratrolün romatolojik hastalıklarda kullanımı ve etkilerine dair yayınlanmış güncel, deneysel ve randomize kontrollü klinik çalışmaları derleyerek son bilgileri özetlemektir. Resveratrolün deney hayvan modellerinde birçok romatolojik hastalığa karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Resveratrolün, romatolojik hasta grubunda az sayıda çalışması olmakla birlikte geleneksel tedavilere destek olarak kullanımı önerilmiştir. Resveratrolün romatolojik hastalıklardaki etkinliğini, ilaç etkileşimlerini ve yan etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Osteoartrit; resveratrol; romatoid artrit; romatoloji; sistemik skleroz

Abstract

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) was first isolated from *Veratrum grandiflorum* by Takaoka in 1939; it is a natural polyphenol contained in plants such as grapes, strawberries, and blueberries. Many studies show that resveratrol modulates apoptosis and improves mitochondrial function by suppressing oxidative stress and inhibiting the inflammatory response. Rheumatological diseases are a heterogeneous group that includes autoimmune disease groups including systemic vasculitis such as systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), rheumatoid arthritis (RA), Takayasu arteritis (TA), and inflammatory arthritis such as spondyloarthritis, gouty arthritis, and osteoarthritis. The main goal of the treatment of rheumatological diseases is the suppression of inflammation. The aim of this review is to summarize recent experimental and randomized controlled clinical studies on the use and effects of resveratrol in rheumatological diseases. Resveratrol has been shown to be effective against many rheumatological diseases in experimental animal models. Although there are few studies on resveratrol in the rheumatological patient group, its use has been recommended as a supplement to traditional treatments. More studies are needed to evaluate the effectiveness, drug interactions, and side effects of resveratrol in rheumatological diseases.

Keywords: Osteoarthritis; resveratrol; rheumatoid arthritis; rheumatology; systemic sclerosis

Tuba Demirci Yıldırım¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı

Geliş/Received : 16.10.2023

Kabul/Accepted: 23.11.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1376477

Yazışma yazarı/Corresponding author

Tuba Demirci Yıldırım

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.
E-posta: tubademirci87@gmail.com

ORCID

Tuba D. Yıldırım: 0000-0003-3186-0591

GİRİŞ

Resveratrol (RE; ((3,5,4'-trihydroxystilbene)), ilk olarak 1939'da Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum*'dan izole edilen üzüm, çilek, yer fıstığı ve yaban mersini gibi birçok besin ögesinde bulunan doğal bir polifenoldür (1). Birçok çalışma resveratrolün oksidatif stresi baskılayıp, inflamatuvar yanıtı azaltarak, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiğini ve apoptozu modüle ettiğini göstermiştir (2). Resveratrol doza bağımlı bifazik etki göstermektedir. Resveratrolün düşük dozlarda antioksidan etkili olup DNA hasarını engellediği, yüksek dozlarda ise bu antioksidan etki azalarak lipid peroksidasyonunun arttığı ve mitokondriyal membranda hasarlanma ile immunité üzerine olumsuz etkiler geliştiği gösterilmiştir (3,4).

Romatolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematosus (SLE), sistemik skleroz (SSc), romatoid artrit (RA), Takayasu arteriti (TA) gibi sistemik vaskülitleri de içeren otoimmün hastalıklar ile spondiloartritler, gut artrit ve osteoartrit gibi inflamatuvar artritleri de içeren heterojen hastalıklar kümesidir. Hepsinin tedavisinde ortak olan, patogenezdeki artmış inflamasyon yanıtının baskılanmasıdır. İyi bir antiinflamatuvar olduğu bilinen resveratrolün romatolojik hastalıklarda etkinliğini inceleyen *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar mevcuttur (5-8).

Bu derlemenin amacı, resveratrolün romatolojik hastalıklarda kullanımı ve etkilerine dair yayınlanmış güncel, deneysel ve randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarının özetlenmesidir (Tablo 1).

GEREÇ VE YÖNTEM

Resveratrol ile birlikte romatolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematosus, sistemik skleroz, romatoid artrit, Takayasu arteriti, spondiloartritler, gut artrit ve osteoartrit anahtar kelimeleri ile Pubmed/MEDLINE biyomedikal veritabanından makaleler taranmıştır. Resveratrolün romatizmal hastalıklardaki etkilerini inceleyen *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar geleneksel olarak derlenerek yazının içeriği oluşturulmuştur. Derlemeye 2010-2023 yılları arasında yayınlanmış toplam 19 çalışma dahil edilmiştir.

Osteoartrit, diartrodial eklemleri etkileyen, eklem komşu kemikte yeniden şekillenme, kıkırdakta harabiyet ile seyreden, yaşla birlikte sıklığı artan poliartriküler bir hastalıktır. Yakın zamana kadar osteo-

artrit kıkırdağın yaşlanmasına bağlı dejeneratif bir süreç ile sınırlı noninflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde osteoartrit patogenezinde biyomekanik faktörlerin yanı sıra proinflamatuar sitokinlerin ve proteazların rolü de gösterildiği için inflamatuvar bir romatolojik hastalık olduğu görüşü hakimiyet kazanmıştır. (9,10). Osteoartritin patogenezini ortaya çıkarmaya çalışan yenilikçi çalışmalara rağmen tedavide görüş birliği ve optimizasyon sağlanamamıştır. Tedavi seçeneklerini arttırmak için fitofarmasötik ve tamamlayıcı diyet ürünlerinin etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (11). Jing Wang ve ark. tarafından yürütülen çalışmada osteoartrit tavşan modelinde resveratrolün, kondrosit apoptoz hızını düşürüp, nitrik oksit üretimini azaltarak osteoartritin ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Diz osteoartriti tedavisinde meloksikam (Mlx) ile birlikte 500 mg resveratrolün adjuvan olarak kullanıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ise resveratrol alan grupta plaseboya göre ağrının azaldığı, fonksiyon kaybının önemli ölçüde iyileştiği ve bunun biyokimyasal parametrelerde düzelleme ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışma, Mlx ile resveratrolün birlikte kullanıldığında yan etki açısından da güvenilir olduğunu göstermiştir (7). Yang S. ve ark.'ın 2022 yılında klinik ve prelinik çalışmaları incelediği derlemede ise diz osteoartritinde resveratrolün kondrositler üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiş ve klinik olarak da osteoartriti önlediği belirtilmiştir (12).

Romatoid artrit, küçük eklemleri simetrik olarak tutan poliartriküler, kronik, otoimmün inflamatuvar bir romatolojik hastalıktır. 2020 yılında yayınlanan bir metaanalize göre tüm dünyada RA prevalansı %0,46 olarak tahmin edilmektedir (13). Romatoid artritin tedavisi çok geniş seçeneklere sahiptir. RA bazı hastalarda tek bir hastalık modifiye antiromatizmal ilaç (DMARD) ile kontrol altına alınabilirken, bazı hastalarda kombine DMARD tedavileri gerekebilir. Bu tedavilere yanıtızsızlık durumunda biyolojik DMARD, rituksimab, IL-6 gibi sitokin bazlı tedaviler ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi gerekebilir. Resveratrolün antijen kaynaklı artrit oluşturulmuş sıçan modelinde, sinoviyal dokuda PCNA, CD68, CD3 ve monosit kemoatraktan protein-1 boyanmasında önemli bir azalma gösterdiği ve sitokin kaynaklı nötrofil kemoatraktan-1'in serum konsantrasyonlarını düşü-

erek inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları ile resveratrolün romatoid artritinin ciddiye-tini kontrol etmede başarılı olabileceğini düşündür-mektedir (14). Başka bir çalışmada, düşük hastalık aktivitesine sahip RA hastalarının sinovyal numune-lerinden *ex-vivo* immün aracılı reaksiyon yöntemi ile oluşturulmuş hücre kültürü modelinde resveratrolün metotreksat ile birlikte kullanıldığında potansiyel ad-ditif etkili olduğu gösterilmiştir (15). Khojah ve ark. tarafından yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, DMARD tedavisi ile izlenen her biri 50 hastadan oluşan grupların birine 1gram resveratrol, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Hastaların hastalık aktivasyonunu değerlendiren aktivite skoru (DAS28), C- reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimantas-yon hızı, karboksilatlı osteokalsin, matriks metallo-roteinaz-3, tümör nekroz faktörü alfa ve interlökin-6 serum seviyeleri kaydedilmiştir. Resveratrol eklenen grupta DAS28 skoru, akut faz reaktanı ve serum sito-kin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır, çalışma resveratrolün DMARD tedavisi-ne adjuvan etkisini kanıtlamıştır (16).

Gut artritii, monosodyum urat kristallerinin doku ve eklemlerde birikmesiyle ortaya çıkan, atak ve remis-yonlarla seyreden hiperürisemi ile ilişkili, toplumu-muzda en sık görülen inflamatuvar artritidir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle başlayan gut artritinin prevalansı ve insidansı giderek artmaktadır. Günümüzde, urat kristallerinin akut inflamatuvar ve kronik yıkıcı etkisini baskılayarak gut tedavisinde kul-lanılan ilaçlar, steroid, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAII), kolşisin, allopurinol, febuksostat ola-rak bilinmektedir. Resveratrolün gut artritii üzerindeki önleyici ve tedavi edici etkisi çeşitli çalışmalarda araş-tırılmıştır. Chen ve ark. tarafından Kunming farelerde (İsviçre albino farelerinden üretilmiş gen heterozigot-luğu yüksek fare cinsi) maya polisakkarit ve potasyum oksonat ile indüklenen hiperürisemi gut artritii mode-linde, intraperitoneal tek seferlik farklı dozlarda ve-rilen resveratrol uygulamaları sonrası artiküler infla-masyonun inhibe olduğu ve serum ürik asit düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Çalışmaya göre resveratrolün gut artritinin tekrarlayan akut ataklarının tedavisinde kullanılabilceği vurgulanmıştır (17). Yakın zamanlı bir deneysel çalışmada artritli sıçanlar üzerinde res-veratrolün Pink1/Parkin yolunu indükleyip, NLRP3

yolağının aktivasyonunu inhibe ederek gut atağını ya-tıştırdığını göstermiştir (18). Bir başka çalışmada da resveratrolün hücre patofizyolojisinde anahtar rol oy-nayan, gen ifadesinin düzenlenmesinde görevli, birçok hastalıkla ilişkisi kanıtlanmış sirtuin-1'in aktivasyonu sağlayarak gut hastalarında otofajiyi arttırıp antiinfla-matuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (19).

Spondiloartritler (SpA), klinik, genetik ve görünü-tüleme bulguları açısından ortak özellikler gösteren ve belli başlı özellikleriyle birbirlerinden ayrılan ankilo-zan spondilit (AS), psöriatik artrit, enteropatik artrit, reaktif artrit ve tanımlanmamış spondiloarritii içeren hastalık kümesini tanımlar. Bu grubun klinik ortak özellikleri ise inflamatuvar bel ağrısı, entezit, daktilit, asimetrik oligoartrit ve üveittir. Etiyolojileri tam ola-rak bilinmemekle birlikte, HLA B27 gen polimorfizmi ile güçlü birlikteliği kanıtlanmış bir hastalık kümesi-dir. Farmakolojik tedavileri NSAİİ, DMARD, biyolo-jik DMARD'ları içerir. Resveratrolün WNT/ β -katenin yolunu kontrol ederek, TNF-a ve IL-18 seviyelerini azaltıp inflamatuvar bel ağrısında etkili olduğu göste-rilmiştir (6). AS'li farelere 4 hafta boyunca 20 mg/kg ve 50 mg/kg resveratrol uygulamasının AS'nin ilerlemesi-ni ve şiddetini önemli ölçüde azalttığı ve bunun infla-matuvar sitokinler, NLRP3, TLR4/NF- κ B de azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (20). Kjær TN ve ark.'ın psöriazis geliştirilmiş sıçanlar üzerinde yaptığı çalış-mada resveratrolün IL-17 inhibisyonu yoluyla psöri-azis tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (21).

Sistemik lupus eritematozus (SLE), otoantikör üre-timi ile karakterize kadınlarda daha sık görülen, multi-sistemik otoimmün bir hastalıktır. Tedavide vazgeçil-mez ajan hidrosiklorokindir. Tutulan organ/sistem ve hastalığın aktivitesine göre tedavi ağırlığı hidrosiklo-rokinden biyolojik tedavilere kadar değişebilmektedir. Hali hazırda tüm tedavilere yanıtız dirençli vakalar için kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir (22). SLE'de resve-ratrol ile ilgili literatürde deneysel çalışmalar mevcut-tur. Resveratrolün, lupus oluşturulmuş fare modelinde; proteinürüriyi azalttığı, böbrekteki immüno globin biriki-mini ve serumdaki IgG1 ve IgG2a'yı azaltarak, glome-rülonefriti geriletteği gösterilmiştir (23). Resveratrolün SLE hastalarından alınan plazma ile kültürlenmiş insan makrofajlarında, kolesterol akışı üzerindeki potansi-yel ateroprotektif etkileri de gösterilmiştir. Bu çalışma

Tablo 1. Resveratrolun romatolojik hastalıklardaki çalışmaları

Romatolojik tanı	Çalışmanın kimliği/ makaledeki kaynak numarası	Çalışmanın tipi	Çalışmanın yılı	Örneklem	Resveratrol Doz/süre	Etki
Osteoartrit	Hussain SA ve ark. PMID:30233159 Kaynak no:7	Klinik çalışma	2018	110 diz osteoartriti	500 mg/gün	Ağrı palyasyonu sağlama, Fiziksel fonksiyonda iyileşme
Osteoartrit	Yang S. ve ark. PMID:35959426 Kaynak no:12	Derleme	2022	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i> çalışmaların analizi		Kondrositler üzerindeki olumlu etkili
Romatoid Artrit (RA)	Riveiro RR ve ark. PMID:27354682 Kaynak no:14	Deneysel hayvan çalışması	2016		12,5 mg/kg/gün	İnflamatuvar belirteçlerde azalma
Romatoid Artrit/ Spoandiloartrit (SpA)	S Lomholt ve ark. PMID:30886977 Kaynak no:15	Hücre kültürü	2018	7 RA 7 SpA	25 µM	Metotreksat ile additif etkinlik
Romatoid Artrit	Khojah ve ark. PMID:29611086 Kaynak no:16	Klinik çalışma	2018	100 RA	1gr/gün	DAS28 skoru, akut faz reaktanı ve serum sitokin seviyelerinde azalma
Gut artrit	Chen H. ve ark. PMID:25451618 Kaynak no:17	Deneysel hayvan çalışması	2016	6 gut artrit oluşturulmuş fare	5mg/kg 10mg/kg 20mg/kg	İnflamasyonda ve ürik asit seviyesinde azalma
Gut artrit	Fan W. Ve ark. PMID:34335041 Kaynak no:18	Deneysel hayvan çalışması	2021		15mg/kg intraperiton	IL-1β, IL-18 ve Kaspaz-1 seviyelerini azaltma, gut atağını önleme
Gut artrit	Yang Q Bin ve ark. PMID:30600470 Kaynak no:19	Klinik çalışma	2019	88 Gut artrit	0, 100, 200, 400 µM	Sirtuin-1'in aktivasyonu ile antiinflamatuvar etki
Spoandiloartrit	Ding MH ve ark. PMID:36548483 Kaynak no:20	Deneysel hayvan çalışması	2023		20 mg/kg ve 50 mg/kg	NLRP3, TLR4/NF-κB de azalma
Psöriazis	Kjær TN ve ark. PMID:25965695 Kaynak no:21	Deneysel hayvan çalışması	2015	3 grup (8,10,10fare)	400mg/kg	IL-17 inhibisyonu
Sistemik lupus eritematozus	Wang ZL ve ark. PMID:25501752 Kaynak no:23	Deneysel hayvan çalışması	2014	40 dişi BALB/c faresi	Farklı dozlar	Proteinüride azalma
Sistemik lupus eritematozus	Voloshyna I. ve ark. PMID:27190277 Kaynak no:24	Deneysel hayvan çalışması/ Hücre kültürü	2016	30 fare	0.01%	Lipit birikimini ve aterosklerozu azaltma
Sistemik skleroz	Yao Q ve ark. PMID:33293795 Kaynak no:8	Klinik çalışma	2020	<i>in vitro</i>		Sirtuin 1 aracılı mTOR degradasyonu ile inflamasyonu azaltma
Takayasu arteriti (TA)	Shi G ve ark. PMID:27771172 Kaynak no:26	Klinik çalışma	2017	271 Takayasu arteriti tanılı hasta	250mg/gün 3 ay	Anti-TNF özelliği ile olumlu etkileri gösterilmiş.

ile resveratrolün lupus hastalarında lipit birikimini ve aterosklerozu azaltmak için geleneksel tedaviye ek bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (24).

Sistemik Sklerozis (SSc), vaskülopati ve fibrozis ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Raynaud fenomeni ilk belirtisi olabilirken en önemli klinik bulgusu ise cilt sertliğidir. Hastalığın tutulum paternine göre ağırlığı ve tedavi şekli değişebilmektedir. İnterstisyel akci-

ğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği durumlarda tedavi stratejisi multidisipliner yaklaşımla belirlenir. Resveratrolün SSc tedavisindeki yerini inceleyen bir *in vitro* çalışmada, resveratrolün sirtuin 1 aracılı mTOR degradasyonu ile bleomisin kaynaklı fibrozisi ve inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir, bu sonuçlarla resveratrolün SSc için uygulanabilir ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (8).

Takayasu arteritis (TA), genç kadınları etkileyen, nadir-kronik granümatöz büyük damar vaskülitidir. Prevelansı hakkında kısıtlı veri olup vakaların çoğu Japonya'dan bildirilmektedir (25). Daha çok aort ve anadalları vaskülitten etkilenir, tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte etiyojide IL6, IL12, IL18, IL23, IL17, TNF-a, IFN γ gibi çeşitli sitokinler yer almaktadır. Ayrıca bu sitokinlerden bazıları hali hazırda tedavi hedefidir. Resveratrolün TA tedavisindeki yeri ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Shi ve ark. tarafından yapılan, randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada TA'da resveratrolün anti-TNF fonksiyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Akut TA tanısı konulan 271 hasta iki gruba randomize edilmiş bir gruba 3 ay boyunca 250 mg resveratrol diğer gruba plasebo verilerek iki haftalık aralıklarla Birmingham Vasküler Aktivite Skoru (BVAS), sedimentasyon, CRP, TNF-a düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada resveratrol grubunda sürekli olarak BVAS'ta iyileşme ve laboratuvar parametrelerinde plaseboya göre anlamlı düşüş gösterilmiştir. Resveratrolün muhtemelen anti-TNF özelliğinden dolayı akut TA hastalarında tedavide kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (26).

SONUÇ

Romatolojik hastalıkların patogeneğinde artmış inflamatuvar yanıt altta yatan en önemli mekanizmadır. Romatolojik hastalıkların tedavisinin ana bileşeni artmış inflamatuvar yanıtın baskılanmasıdır. Romatolojik hastalığı olan kişilerde birden fazla antiinflamatuvar ilaç kullanımı gerekebilmektedir. Bu durum ilaç etkileşiminde ve yan etki gelişiminde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle romatolojik hastalığa sahip kişilerde destekleyici tedavilerin kullanılması gündeme gelmiştir.

Resveratrol kullanıcılar tarafından iyi tolere edilen ve antiinflamatuvar etkinliğe sahip ve uzun zamandır bilinen bir fitofarmasötiktir. Yapılan deney hayvanı çalışmalarında çeşitli romatolojik hastalık gruplarında etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca insanlar üzerinde yapılan, mevcut tedaviye eklenen resveratrolün klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Literatürdeki bilgilere göre resveratrolün romatolojik hastalık grubunda destekleyici bir tedavi olarak kullanılması düşünülebilir. Resveratrolün ro-

matolojik hastalıklardaki etkinliğini, ilaç etkileşimlerini ve yan etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Takaoka M, Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum*. *J Chem Soc Jpn*. 1939;60:1090-100.
2. Ginés C, Cuesta S, Kireev R, et al. Protective effect of resveratrol against inflammation, oxidative stress and apoptosis in pancreas of aged SAMP8 mice. *Exp Gerontol*. 2017;90:61-70.
3. Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V. Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(12):980-1015.
4. Posadino AM, Cossu A, Giordo R, et al. Resveratrol alters human endothelial cells redox state and causes mitochondrial-dependent cell death. *Food Chem Toxicol*. 2015;1;78:10-6.
5. Oz B, Yildirim A, Yolbas S, et al. Resveratrol inhibits Src tyrosine kinase, STAT3, and Wnt signaling pathway in collagen induced arthritis model. *Biofactors*. 2019;45(1):69-74.
6. Genovese T, Impellizzeri D, D'Amico R, et al. Resveratrol Inhibition of the WNT/ β -Catenin Pathway following Discogenic Low Back Pain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4092.
7. Hussain SA, Marouf BH, Ali ZS, Ahmmad RS. Efficacy and safety of co-administration of resveratrol with meloxicam in patients with knee osteoarthritis: a pilot interventional study. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1621-30.
8. Yao Q, Wu Q, Xu X, et al. Resveratrol Ameliorates Systemic Sclerosis via Suppression of Fibrosis and Inflammation Through Activation of SIRT1/mTOR Signaling. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5337-48.
9. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208.
10. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.

11. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):167-75.
12. Yang S, Sun M, Zhang X. Protective Effect of Resveratrol on Knee Osteoarthritis and its Molecular Mechanisms: A Recent Review in Preclinical and Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:921003.
13. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863-77.
14. Riveiro-Naveira RR, Valcárcel-Ares MN, Almonte-Becerril M, et al. Resveratrol lowers synovial hyperplasia, inflammatory markers and oxidative damage in an acute antigen-induced arthritis model. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1889-900.
15. Lomholt S, Mellemkjaer A, Iversen MB, Pedersen SB, Kragstrup TW. Resveratrol displays anti-inflammatory properties in an ex vivo model of immune mediated inflammatory arthritis. *BMC Rheumatol.* 2018;2:27.
16. Khojah HM, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Elhakeim EH. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2035-42.
17. Chen H, Zheng S, Wang Y, et al. The effect of resveratrol on the recurrent attacks of gouty arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(5):1189-95.
18. Fan W, Chen S, Wu X, Zhu J, Li J. Resveratrol Relieves Gouty Arthritis by Promoting Mitophagy to Inhibit Activation of NLRP3 Inflammasomes. *J Inflamm Res.* 2021;14:3523-36.
19. Yang QB, He YL, Zhong XW, Xie WG, Zhou JG. Resveratrol ameliorates gouty inflammation via upregulation of sirtuin 1 to promote autophagy in gout patients. *Inflammopharmacology.* 2019;27(1):47-56.
20. Ding MH, Xu PG, Wang Y, Ren BD, Zhang JL. Resveratrol Attenuates Ankylosing Spondylitis in Mice by Inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 Pathway and Regulating Gut Microbiota. *Immunol Invest.* 2023;52(2):194-209.
21. Kjær TN, Thorsen K, Jessen N, Stenderup K, Pedersen SB. Resveratrol ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126599.
22. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28(10):2124-32.
23. Wang ZL, Luo XF, Li MT, et al. Resveratrol possesses protective effects in a pristane-induced lupus mouse model. *PLoS One.* 2014;9(12):e114792.
24. Voloshyna I, Teboul I, Littlefield MJ, et al. Resveratrol counters systemic lupus erythematosus-associated atherogenicity by normalizing cholesterol efflux. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016;241(14):1611-9.
25. Sanchez-Alvarez C, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ. Prevalence of Takayasu Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2021;48(6):952.
26. Shi G, Hua M, Xu Q, Ren T. Resveratrol improves treatment outcome and laboratory parameters in patients with Takayasu arteritis: A randomized double-blind and placebo-controlled trial. *Immunobiology.* 2017;222(2):164-8.