



**ERZİNCAN CİMİN ÜZÜMÜ EKSTRAKTININ
ANTI-ALZHEIMER POTANSİYELİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Reyhan ULUMAN

**Yüksek Lisans Tezi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR TOZLU**

2022

Her hakkı saklıdır.



**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ERZİNCAN CİMİN ÜZÜMÜ EKSTRAKTININ
ANTI-ALZHEIMER POTANSİYELİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Reyhan ULUMAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR TOZLU

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik

Erzurum

2022

Her hakkı saklıdır

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki tüm bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

20 / 10 / 2022

Reyhan ULUMAN

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERZİNCAN CİMİN ÜZÜMÜ EKSTRAKTININ ANTI- ALZHEIMER POTANSİYELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Reyhan ULUMAN

Erzurum Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR TOZLU

İnsanlarda ortalama yaşam süresinin artması güzel bir gelişme olmakla birlikte beraberinde yaşlanmaya bağlı hastalıkların artmasına yol açmıştır. İleri yaşta görülen demansın 2/3'ünden sorumlu olan Alzheimer'ın sebebi bilinmemekle beraber hastalığın tedavisi de yoktur. Bu yüzden bilim insanları AH'yi engelleyecek alternatif yollara yönelmiştir. Bu çalışmamızda *Vitis vinifera*'nın bir alt türü olan ve Erzincan'da endemik yetişen Cimin Üzüümü çekirdek ekstraktının anti Alzheimer potansiyelinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Erzincan Cimin Üzüümü Çekirdeğinin sulu ekstresi in vitro Alzheimer modeli olan SH-SY5Y hücre kültürüne uygulanmıştır ve β A toksisitesine karşı nörokoruyucu etkisi araştırılmıştır. Hücre canlılığı testi için MTT ve LDH testi yapılmıştır. Apoptotik çekirdeklerin saptanması için Hoechts 33258 ile boyanıp incelenip floresan mikroskobu altında fotoğraflanmıştır. Ayrıca Asetilkolinesteraz aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen bulgular Cimin üzüümü çekirdeğinin sulu ekstresinin β A toksisitesine karşı hücre canlılığını artırıp antioksidan kapasiteyi destekleyerek nörokoruyucu olduğunu göstermiştir.

2022, 50 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siyah üzüm, Erzincan Cimin Üzüümü, Alzheimer

ABSTRACT

MS. Thesis

EVALUATION OF ANTI-ALZHEIMER POTENTIAL OF ERZINCAN CIMIN GRAPES SEED EXTRACT

Reyhan ULUMAN

Erzurum Technical University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR TOZLU

The increase in average life expectancy in humans is a good development, but this has led to an increase in diseases related to aging. The cause of Alzheimer's, which is responsible for 2/3 of dementia seen in advanced age, is not known, but there is no cure for the disease. Therefore, scientists have turned to alternative ways to prevent AD. In this study, the anti-Alzheimer potential of Cimin Grape seed extract, which is a subspecies of *Vitis vinifera* and grows endemically in Erzincan, was evaluated. Aqueous extract of Erzincan Cimin Grape Seed was applied to SH-SY5Y cell culture, an in vitro Alzheimer's model, and its neuroprotective effect against β A toxicity was investigated. MTT and LDH test were performed for cell viability test. In order to detect apoptotic nuclei, they were stained with Hoechts 33258, examined and photographed under a fluorescent microscope. Acetylcholinesterase activity was also measured. The findings showed that the aqueous extract of Cimin grape seed is neuroprotective against β A toxicity by increasing cell viability and supporting antioxidant capacity.

2022, 50 page

Keywords: Black grapes, Erzincan Cimin Grapes, Alzheimer

TEŞEKKÜR

Bu tez alıőması Erzurum Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarlarında yapılmıştır. Tez alıőması süresince desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÖZDEMİR TOZLU'ya teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca; tezimi yazarken manevi desteğinden dolayı Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ'e laboratuvar çalışmaları esnasındaki büyük emeğinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes ASLAN'a, bu süreçteki tüm yardımları için eőim Osman Nuri ULUMAN'a, Öğrenci İşleri Őefi Cevher YEŐİLKAYA'ya teőekkürlerimi sunarım.

Reyhan ULUMAN
Aralık 2022

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Alzheimer.....	1
1.2. Amiloid Plaklar ve Nörofibriler Yumaklar.....	2
1.3. Alzheimer Risk Faktörleri.....	4
1.3.1. Kesinleşmiş risk faktörleri.....	4
1.3.1.1. Yaş.....	4
1.3.1.2. Genetik.....	5
1.3.1.3. Down Sendromu.....	6
1.3.2. Olası risk faktörleri.....	6
1.3.2.1. Düşük eğitim düzeyi.....	6
1.3.2.2. Kafa travması.....	6
1.3.2.3. Cinsiyet.....	7
1.3.2.4. Depresyon.....	7
1.3.2.5. Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Diyabet.....	7
1.3.2.6. Homosistein yüksekliği.....	7
1.3.2.7. Enfeksiyon.....	8
1.3.2.8. Ağır metaller.....	8
1.4. Alzheimer'in Tedavisi ve Alzheimer'den Koruyucu Yöntemleri.....	11
1.4.1. Beslenmenin Alzheimer üzerindeki etkisi.....	11
1.5. <i>Vitis vinifera</i>	12
1.5.1. Siyah üzümün ve faydaları.....	13
1.6. Siyah Üzümün Yapısında Bulunan Organik Bileşikler.....	14
1.6.1. Karbonhidratlar.....	15

1.6.2. Organik asitler	15
1.6.3. Vitaminler.	15
1.6.4. Mineraller	16
1.6.5. Antioksidanlar	16
1.6.6. Fenolik bileşikler	17
1.6.6.1. Flavonoidler.	18
1.6.6.2. Nonflavonoidler.	19
1.7. Siyah Üzüm ve Resveratrol.....	20
1.7.1. Resveratrolün insan sağlığı üzerindeki etkileri	21
1.8. <i>Vitis vinifera</i> ssp. (Erzincan Cimin Üzümü)	22
2. KAYNAK ÖZETLERİ	25
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	28
3.1. Materyal	28
3.2 Yöntem.....	31
3.2.1. Hücre kültürü ve farklılaşması	31
3.2.2. Uygulama	31
3.2.3. MTT testi.....	31
3.2.4. LDH testi.....	32
3.2.5. AChE aktivitesinin belirlenmesi.	32
3.2.6. TAC VE TOS analizi.	32
3.2.7. Hoechts 33258 boyama ile apoptoz testi.....	32
3.2.8. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	34
4.1. İn vitro β A Toksikite Sonuçları	34
4.2. <i>İn vitro</i> hücrel AH modelinin β A ile İndüklenen sitotoksitesinde Cimin Üzümü ekstraktının nöroprotektif potansiyelleri	35
4.3. İn vitro AH modelinde üzüm çekirdeği ekstraktının Hoechst 33258 floresan boyama sonuçları	37
4.4. İn vitro AH modelinde üzüm çekirdeği ekstresinin TAC ve TOS seviyeleri üzerine etkileri.....	38
4.5. <i>İn vitro</i> AH modelinde üzüm çekirdeği ekstresinin AChE aktivitesi üzerine etkisi	39
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
% Yüzde	Konsantrasyon
°C Santigrat	Derece
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
mcg	Mikrogram
ml	Mililitre
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
pH	Potansiyel hidrojen

Kısaltmalar

AChE	Asetilkolinesteraz aktivitesi
AH	Alzheimer Hastalığı
AMPK	Aktive edici protein kinaz
APO E4	Apolipoprotein E
APP	Amiloid Prekürsör Proteini
ATP	Adenozintrifosfat
βA	Beta Amiloid
BDNF	Beyin türevli nörotrofik faktör
CAT	Katalaz
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EOAH	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
Fe	Demir
FBS	Fetal Bovine Serum
GPx	Glutasyon Peroksidaz

GR	Glutasyon redüktaz
GSE	Üzüm çekirdeği ekstraktı
GSPA	Grape seed proanthocyanidin
GSPE	Üzüm çekirdeği polifenolik ekstraktı
GST	Glutasyon-S-Transferaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LOAH	Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)2,5-diphenyl tetrasodium bromide
NFT	Nörofibriler Yumak
PBS	Phosphate buffered saline
PS-1	Presenilin 1
PS-2	Presenilin 2
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
SAM8	Yaşlanmas1 hızlandırılmış fare modeli
SLN	Katı lipid nanopartiküller
SOD	Süper Oksit
TAC	Toplam Antioksidan Kapasite
TOS	Toplam Oksidatif Stres

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Amiloid plak ve nörofibriller yumağı temsil eden bir örnek	1
Şekil 1.2. APP proteolitik yıkımı ve β A oluşumu.....	2
Şekil 1.3. AH'li beynin tomografi görüntüsü	3
Şekil 1.4. Mikrotübüller ve Tau Proteinleri	3
Şekil 1.5. Normal insan beyni ile Alzheimer hastasının beyninin karşılaştırılması	4
Şekil 1.6. EOA ve LOAH'ın oluşum şeması	5
Şekil 1.7. Antioksidan Çeşitleri	17
Şekil 1.8. Fenolik Bileşiklerin Sınıflandırılması.....	19
Şekil 1.9. Stilibenlerin yapısı	20
Şekil 1.10. Erzincan Cimin Üzümlü	23
Şekil 4.1. 24 saatlik β -amiloid toksisitesi.....	35
Şekil 4.2 Üzüm çekirdeği ekstresinin (çeşitli seyreltme oranları) 24 saat boyunca 100 uM β A uygulamasına karşı nöroprotektif etkisi	37
Şekil 4.3. Hoechst 33258 kromozom bütünlük analizi için floresan boyama sonuçları	38

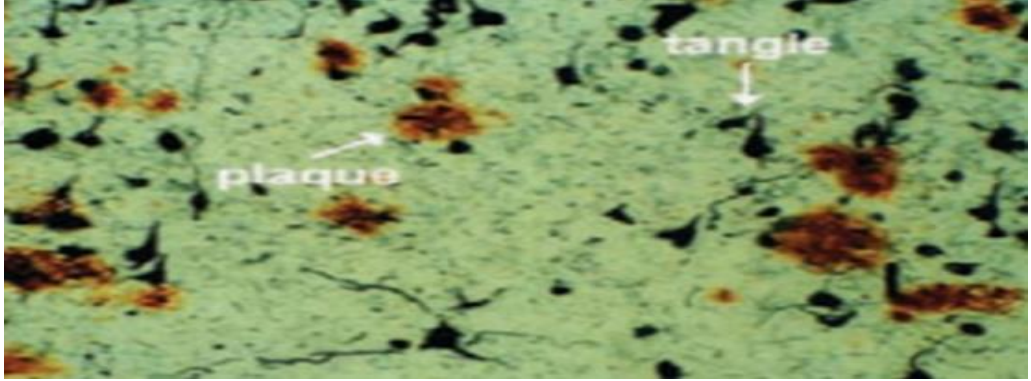
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Beslenme ve hastalıkların ilişkisi	12
Çizelge 1.2 <i>Vitis vinifera</i> 'nın taksonomisi.....	13
Çizelge 1.3 100 Gram Siyah Üzümün Besin Değerleri	15
Çizelge 3.1. Araştırmada kullanılan sarf malzemeler, kimyasal maddeler ve kitler listesi	29
Çizelge 3.2. Araştırmada kullanılan cihazların listesi	30
Çizelge 4.1. 24 saat boyunca 1/8 seyreltmede Üzüm çekirdeğinin <i>in vitro</i> uygulanmasından sonra Toplam Antioksidan Kapasite (TAC) ve Toplam Oksidatif Stres (TOS) seviyeleri (100 uM β A)	39
Çizelge 4.2. 24 saat boyunca hücre kültürüne üzüm çekirdeği ekstresi (1/8 seyreltme oranı) uygulamasından sonra asetilkolinesteraz aktivitesi (mu/ml) β A toksisitesine karşı değişimi.	40

1. GİRİŞ

1.1. Alzheimer

Alzheimer hastalığı olarak ilk kez Alman Doktor Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. 51 yaşında davranış bozukluğu ve aşırı unutkanlığı olan bir hastasının bu davranışları ve beyni arasındaki ilişkiyi merak eden Dr. Alois Alzheimer, hasta ile ilgili gelişmeleri 5 yıl boyunca sürekli takip etmiştir. 1906 senesinde ölen Auguste Deter'in beyni çıkarılarak Dr. Alois Alzheimer'e gönderilmiştir. Hastanın beynini mikroskop altında inceleyen Dr. Alois Alzheimer beyinde anormal iki patolojik bulgu saptamıştır. Bu bulgulardan biri yuvarlak plaklar ikincisi ise kopmuş sinir uzantıları şeklindeki iplikçiklerdir. Daha sonraları Alzheimer hastalarının otopsi bulgularından elde edilen sonuçlarda bu patolojik bulguların beyinde biriken amiloid plak ve nörofibriller yumağı olarak adlandırılan anormal proteinler olduğu anlaşılmıştır (Tanrıdağ 2013) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Amiloid plak ve nörofibriller yumağı temsil eden bir örnek (Tanrıdağ 2013)

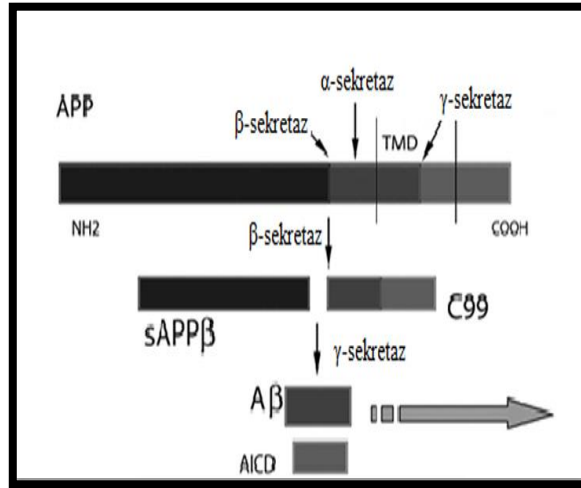
Alzheimer; merkezi sinir sisteminin (MSS) bazı bölgelerindeki nöron ve sinapslardaki kayıplar yüzünden meydana gelen; bellek, algılama, zekâ gibi bilişsel fonksiyonlarda azalma, öz bakımı karşılayamama, davranış bozuklukları ve nöropsikiyatri ile ilişkili ilerleyici insan beynindeki nöronları etkileyen bir hastalıktır (Uncu vd 2021). Demans hastalığının en fazla görülen türü olup bütün demans hastalıklarının 2/3'sinden sorumludur. Alzheimer hastalığının etiyolojisi hakkında kesin bir bilgi sahibi olunamamakla beraber bilim adamları tarafından 21. Kromozomda bulunan Amiloid Prekürsör Proteini (APP) geninin anormal bir şekilde “ β -amiloid proteinine” dönüşüp beyin hücrelerinin arasına sızdığı savunulmaktadır. Hastalığın

1. GİRİŞ

etiyojisi çözülememekle beraber günümüzde hastalığı iyileştirecek etkin bir tedavi yöntemi de bulunmamaktadır. Yalnızca hastalığın ilerlemesini önlemeye yardımcı tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu yüzden son zamanlarda Alzheimer hastalığından korunma yöntemlerine yönelim olmuştur (Canbolat ve Yardımcı 2016).

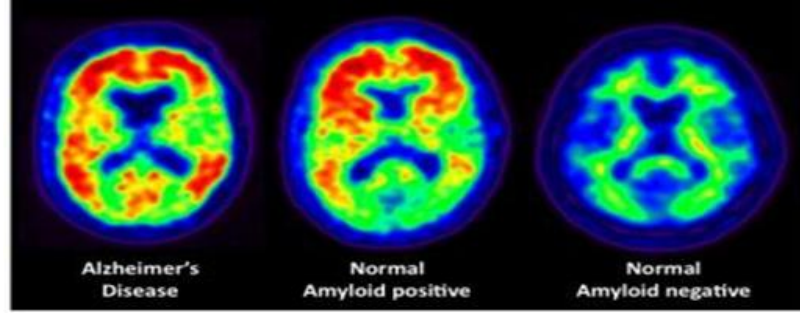
1.2. Amiloid plaklar ve Nörofibriler Yumaklar

Vücudumuzda, DNA tarafından kodlanarak meydana gelen protein parçacıklarına amiloid (nişasta benzeri) denir. β amiloidler 40-42 aminoasitten oluşmuş bir protein olup kromozom 21'de kodlanan ve işlevi henüz aydınlatılmamış APP adlı daha büyük bir transmembran proteininden proteolitik yolla meydana gelir (Glennner and Wong 1984; Masters et al. 1985). Yani, Amiloid β , APP'nin metabolizması sonucu oluşur (Öztürk ve Karan 2009). APP'nin α , β ve γ sekretaz enzimleri ile parçalanması (Şekil 1.2) (Özdemir Tozlu 2018) sonucu oluşan β amiloid parçaları oldukça yapışkandır ve oluştukça birbirlerine yapışırlar. Yapıştıkça diğer moleküller ve nöronlarla karışır. Karışımın sonucunda ise β amiloid plakları ortaya çıkar. Bu plakların özellikle küçük olanları sinapslarda sinyali kesip nöronlar arası iletişimi engelleyebilir. Ayrıca bağışıklık hücrelerini tetikleyip aktif olmayan hücrelere de zarar verebilir.



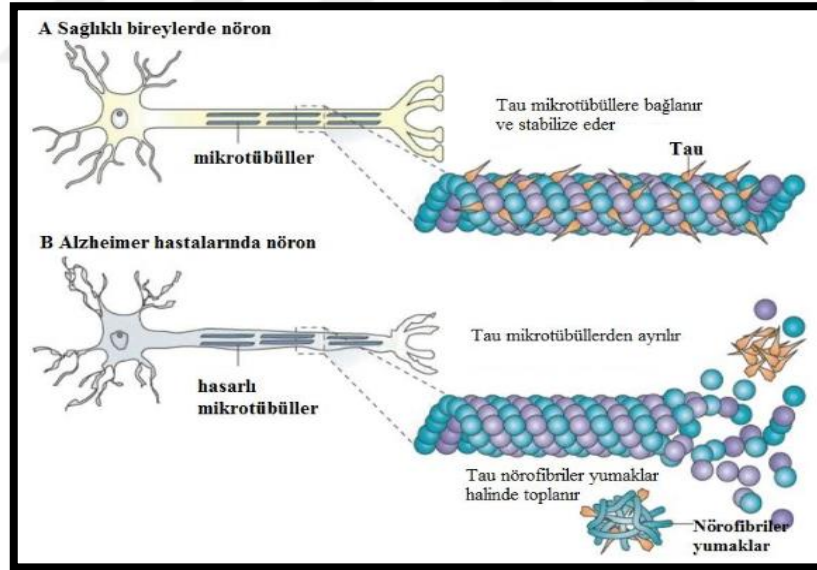
Şekil 1.2. APP proteolitik yıkımı ve β A oluşumu (Özpak vd 2017)

Alzheimer hastalığına bu plakların mı sebep olduğu yoksa bu plakların hastalığın ilerlemesi sonucu mu ortaya çıktığı halen daha bilinmemektedir (Türkseven 2014).



Şekil 1.3. AH'li beynin tomografisi (Anonim 2012)

Nörofibriler yumaklar kısmen mikrotübüllerden oluşur. β -amiloid plakların tersine nöronların içinde bulunur ve sağlıklı nöronlarla desteklenir. Mikrotübüller nöronlar arası iletişimi ve besin alışverişini sağlar. Tau adı verilen özel bir protein sayesinde birbirlerine bağlanırlar ve sabit kalırlar. Alzheimer hastalarında ise tau proteinleri kimyasal olarak değişime uğrar ve bükülür. Bükülen tau proteinleri görevini yapamaz ve mikrotübüller birbirinden ayrılarak serbest kalır ve tau proteinleri ile birleşirler. Yumak şeklinde karmakarışık bir yapıya dönüşürler (Şekil 1.4). Dolayısıyla iletişim sistemi çöker ve nöronlar işlevini kaybedip ölmeye başlar.



Şekil 1.4. Mikrotübüller ve Tau Proteinleri (Genç Şatır 2016)

Oluşan bu plaklar ve yumaklar Alzheimer hastalığı ilerledikçe beyin zarından başlayarak diğer bölgelere doğru yayılırlar. İlk olarak beyin öğrenme ve hafızayla ilgili temporal bölümü etkilenirken nöronlar işlevini kaybettikçe ön loba (düşünme ve planlama ile ilgili bölüm) doğru ilerler. Git gide biriken bu plaklar ve yumaklar konuşma

1. GİRİŞ

ve iletişim yeteneğinin bulunduğu temporal lobu büyük ölçüde sarar. Oradan da parietal lob, en son ise korteksin tamamına yakınına yayılarak beyne çok büyük hasarlar verir. Sonuç olarak beynin kaybettiği nöronlar yüzünden beyin küçülür (Bobinski et al. 1999) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Normal beyin ve AH'li beyin (Anonim 2017a)

1.3. Alzheimer Risk Faktörleri

Alzheimer etiyolojisi kesin olarak bilinemediği için Alzheimer'e sebep olabilecek risk faktörleri üzerinde durulmuştur. Risk faktörleri “kesinleşmiş risk faktörleri” ve “olası risk faktörleri” olarak incelenmektedir (Arıoğul 2011).

1.3.1. Kesinleşmiş risk faktörleri

1.3.1.1. Yaş

Alzheimer için kesin bir yaş aralığı olmamakla birlikte bilinen en büyük ve geri dönüşü olmayan risk faktörü yaştır. Çünkü hastaların büyük bir bölümü 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve sonrasında Alzheimer hastalığına yakalanma ihtimali ilerleyen beş yılda iki kat artarken 90 yaş sonrası risk %50'ye yaklaşır (Gurvit et al. 2008).

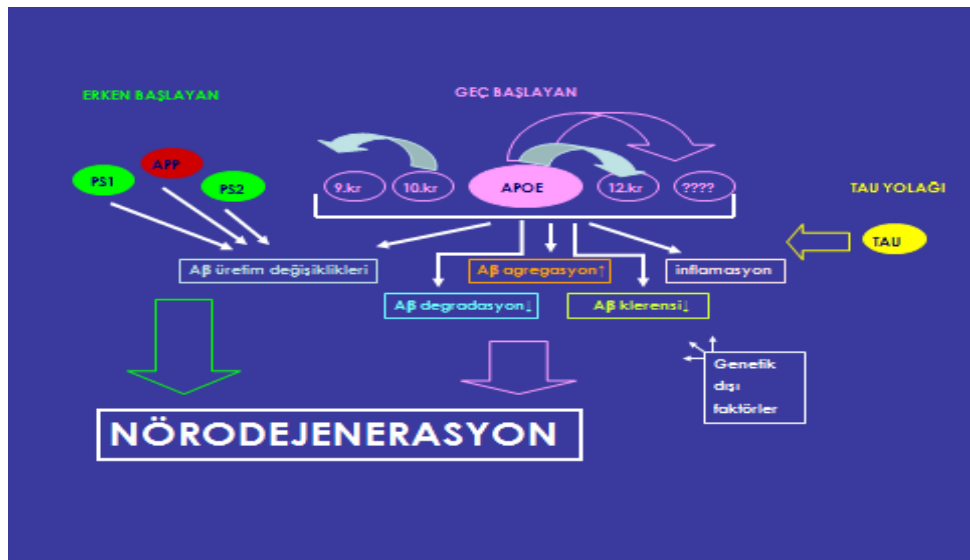
1. GİRİŞ

1.3.1.2.Genetik

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (65 yaş öncesi) için bilim adamları tarafından doğrudan hastalığa sebep olan 3 gen defekti bulunmuştur. Bunlar: kromozom 14'teki presenilin 1 (PS-1), kromozom 1'deki presenilin 2 (PS-2) ve kromozom 21'deki APP proteinleridir (Arioğul 2011; Stoppelkamp et al. 2011) (Şekil 1.6).

Bu genler otozomal dominant yolla kalıtılmaktadır (Arioğul 2011) ve bu genlerin kodladığı 3 transmembran proteinin ne işe yaradığı hala çözülememiş olup bilim insanları tarafından nöronal plastisitedeye sebep oldukları yönünde teoriler öne sürülmüştür (Altın 2006). Bu şekilde erken geçişli genetik AH tüm vakaların %1-5'ini oluşturmaktadır. (Arslan 2017).

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına sebep olan tek gen APO E4 (apolipoprotein E) isimli; kolesterolün vücutta taşınması, damarlarda depolanması ve organizmada sentezlenmesinde işlev yapan en önemli serum proteindir (Vilatela et al. 2012) (Şekil 1.6). Bu gen doğrudan hastalığa sebep olmamaktadır. Ancak diğer çevresel risk faktörleri ile birleştiği zaman hastalığa yakalanma ihtimalini artırmaktadır (Özpak vd 2017). Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına yakalanmamak mümkün değilken geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına koruyucu faktörler ile yakalanma riski azaltılabilir (Arioğul 2011).



Şekil 1.6. EOAH ve LOAH oluşum şeması (Arioğul 2011)

1.3.1.3. Down Sendromu

Down sendromu ve APP'de meydana gelen gen defektinin kromozom 21'de olması çok ilginç ve şaşırtıcı bir rastlantıdır. Bununla beraber Down sendromlu hastaların büyük bir kısmı 40'lı yaşlara ulaştıkları zaman Alzheimer'in bütün semptomlarını taşımaktadır. Hatta bu konudaki örnekleri inceleyen araştırmacıya herhangi bir klinik bilgi verilmeden araştırmacının örneklerin sonuçları doğrultusunda kişinin Alzheimer mi yoksa Down sendromlu mu olduğunun ayırımını yapabilmesi mümkün değildir (Arioğul 2011).

1.3.2. Olası risk faktörleri

1.3.2.1. Düşük eğitim düzeyi

Araştırmalar, eğitim düzeyinin düşük olması hem Alzheimer hem de vasküler tip demans için risk faktörü olduğu göstermiştir (Akyar ve Akdemir 2009).

1.3.2.2. Kafa travması

Alzheimer hastalarından bazılarının örneğin boksörler ve gazilerin geçmişte kafa travması öyküsü olduğu saptanmıştır (Weiner et al. 2013). Bu şekilde sürekli kafa travması ile karşı karşıya kalan kişilerde, beyin kılcal damarlarındaki kanamalar yüzünden AH ihtimali yükselmektedir (Tanrıdağ 2013). II. Dünya savaşından sonra askerler üzerinde yapılan çalışmalarda ciddi kafa travmasına maruz kalan askerlerin hafif kafa travması geçiren askerlere göre AH olma riskinin, yüzde elli daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Bununla beraber Amerikan Duke Üniversitesi'nde yapılan diğer bir çalışmada, Amneziye yol açan şiddetli travmaların riski dört katına çıkardığı belirtilmiştir (Anonim 2000).

1.3.2.3. Cinsiyet

Bazı karşıt görüşler olsa da kadınların erkeklere göre hastalığa yakalanma ihtimali daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Sebebi, kadınların erkeklere göre daha fazla yaşamasına (Arioğul 2011) ve kadınların menopozla beraber östrojen hormon seviyesinin yetersizliğine bağlanmıştır (Tanrıdağ 2013). Yapılan bir araştırmada ise geç başlangıçlı Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasından sorumlu olan APO E4 alelinin, APO E4 heterozigot erkek ve kadınların doğrudan karşılaştırılması, kadınlarda iki kat önemli bir risk artışı olduğunu ortaya koymuştur. Bu üç sebep ayrı ayrı değerlendirildiği zaman kadınların hastalığı geliştirme riskinin erkeklere göre önemli ölçüde yüksek olduğu düşünülmektedir (Payami et al. 1996).

1.3.2.4. Depresyon

Depresyon, kişide üzüntü, keder, değersizlik hissi, hayati faaliyetlerin yavaşlaması ve isteksizlik ile kendini gösteren bir duygu durum bozukluğudur (Çelik ve Hoccoğlu 2016). Beyindeki bilgi akışını yavaşlatarak kişide bir takım konsantrasyon bozukluklarına neden olmaktadır. Tedavi edilmeyen uzun süreli depresyonların ise beyindeki öğrenme bozukluklarına yol açabileceğinden Alzheimer'e neden olabileceği savunulmaktadır (Tanrıdağ 2013).

1.3.2.5. Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Diyabet

Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Diyabet faktörlerinin tek başlarına insan beyinde apoptozu kolaylaştırdığı ve AH'nin oluşumunu ve ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Yavuz ve Arioğul 2008; Tanrıdağ 2013). Özellikle Tip 2 diyabet gelişen hastalarda, kandaki insülinin beyin bariyerini geçip beyindeki β A ve tau protein fosforilasyonunu tetikleyebildiği de araştırmalarda mevcuttur (Arslan 2017).

1.3.2.6. Homosistein yüksekliği

Homosistein metiyonin üretim basamaklarından biri olan ve sülfür ihtiva eden bir aminoasittir. Çok önemli bir antioksidan olan glutatyonun oluşmasını sağlar.

Vücudumuzda üretilmediği için besinlerle alınması gerekmektedir. Bu aminoasit nörovaskülotoksik bir ara olduğu için bu ara maddenin gereğinden fazla birikimi vücutta özellikle de beyindeki önemli molekülerin sentezinin aksamasına neden olur (Temel ve Özerol 2002). Alzheimer hastalığı ile hiperhomosistein arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanmasa da Alzheimer için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Arıoğul 2011).

1.3.2.7. Enfeksiyon

Klamidya pnomonia ve *Herpes simpleks tip I* ile yapılan çalışmalarla enfeksiyonun risk faktörü olabileceğine dair tez ortaya atılmıştır. Başka bir çalışmada ise tetanoz, influenza, polio ve difteri aşısı olmuş kişilerin hastalığa yakalanma ihtimalinin düşük olduğu görülmüştür (Adalı vd 2020).

1.3.2.8. Ağır metaller

Ağır metaller; metalik veya yarı metalik özelliğe sahip toksisiteye neden olan, elementlerdir (Apaydın 2005). Alüminyum, kurşun, cıva, kalay, bakır, krom, kadmiyum, arsenik, antimon bilinen ağır metal çeşitleridir (Okcu et al. 2009). Ağır metaller hem organların işleyişini bozar hem de vücuttaki bazı metallerin yapısını taklit ederek onların yerine geçerler. Örneğin; vücut, talyuma potasyum gibi, arseniğe de fosfor gibi, kurşuna da kalsiyum gibi davranır (Uriah et al. 2014). Proteinlerin oksijen, nitrojen, ve sülfidril gruplarına eklenirler ve enzimlerin aktivitesini inhibe ederek hücrelerin apoptoza girmesine sebep olurlar (Yazılan 2010). Özellikle nörolojik hücre kaybına ve bu yüzden nörolojik hastalıkların ortaya çıkmasına yol açarlar (Özbolat ve Tuli 2016).

Ağır metaller vücuda solunum, deri ve ağız yolu ile girerek vücudun beyin, kemik gibi çeşitli bölgelerinde birikirler. Bunun haricinde; hava kirliliği, su kirliliği, topraktaki kimyasal kirlilik veya radyasyon gibi diğer toksik durumlara maruz kalarak da direkt olmasa bile dolaylı yoldan ağır metal maruziyeti söz konusu olabilir (Adalı vd 2019).

Ağır metallerden Alzheimer'e sebep olan elementlerden en önemlisi alüminyumdur; çünkü alüminyumun etki ettiği en önemli sistem sinir sistemidir. Buna

1. GİRİŞ

kanıt olarak sinir sisteminde nörofibriler yumaklara yol açtığı otopsi kayıtlarında tespit edilmiştir (Akman vd 2011).

Beyinde, alüminyum ağırlıklı olarak hipokampus ve frontal kortekste, özellikle Alzheimer'e neden olduğu bilinen bölgelerde birikir (Roskams and Connor 1990; Patır ve Akar 2018). Bu bilgiye rağmen alüminyum; mutfak gereçleri, yemek sektörü, ilaç kutuları, ürün paketi ve ambalaj, inşaat sahası, araç yapımı gibi birçok alanda, hafif ve kolay işlenebilir olması sebebiyle tercih edilmektedir.

Alüminyumunun toksik etki göstermesi ile ilgili çalışmalar 1890'lı yılların sonunda başlamış ve halen bu çalışmalara devam edilmektedir (Akman vd 2011). Wisniewsk ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılan deneyde; genç tavşanların beyinlerine enjekte edilen alüminyum klorürün, omurilik ve beyin nöronlarında nörofibriler yumakların artmasına sebep olmuştur kanıtlanmıştır (Wisniewski et al. 1980). Başka bir hayvan deneyinde ise kedilerin hipokampus bölümüne verilen 100 nmol alüminyum klorür enjeksiyonu sonucunda, kedilerin beyinde nörofibriler yumak oluşumunun çoğaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar; hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da nörodejenerasyona sebep olmaktadır (Savory et al. 2001).

Alüminyum oranının yüksek olduğu bölgelerde özellikle içme sularındaki alüminyumun Alzheimer veya nörolojik rahatsızlıkların riskini %50 civarında artırdığı gözlemlenmiştir (McLachlan et al. 1989).

Alüminyumdan sonra vücutta toksik etki gösteren ikinci önemli ağır metal cıvadır. Cıva da alüminyum gibi çeşitli sanayi alanlarında kullanılmaktadır. Sıvı metal özelliği göstermesi sebebiyle barometre veya termometre gibi kontrol cihazlarında, kâğıt yapımında, boya sanayisinde, amalgam diş dolgularında ve plastik üretimi gibi cıvanın çeşitli kullanım alanlarına örnek verilebilir (Özbolat ve Tuli 2016). Kullanım alanı bu kadar yaygın olan cıva, maalesef büyük çevre kirliliğine de sebep olmaktadır. Dolayısıyla insan sağlığını ciddi boyutlarda etkilemektedir.

In vitro ve in vitro ortamda yapılan araştırmalar sonucunda; cıvanın, β A üretiminin artmasına ve tau proteininin bozulmasına sebep olduğu tespit edilmiştir. Cıva,

1. GİRİŞ

beyin hücrelerinin yapısını bozarak serbest radikal hasarlarına sebep olarak Alzheimer gibi nörodejeneratif rahatsızlıkları tetiklemektedir (Pigatto et al. 2018).

Kurşun nörotoksik bir ağır metal olup canlı vücudundaki biyokimyasal tepkimelerde yer almaz (Yapıcı vd 2002). Alüminyum ve cıva kadar tehlikeli olan kurşun, doğada organik ve anorganik olarak iki şekilde bulunur. Anorganik olan formu, doğada parçacıklı halde bulunurken organik olan formu ise uçucu olup, genellikle besinlere ve sulara karışmaktadır (Özbolat ve Tuli 2016). Canlılar da ise en çok deri yoluyla vücuda alınır. Kurşuna maruz kalınması durumunda, kurşun vücuttan kolay kolay atılamaz. Hatta yumuşak dokularda ve özellikle kemiklerde depolanabilir (Ericson and Thompson 2005). Canlı organizmadaki presinaptik nöronlarda asetilkolin üretimini uyarır. Sonuç olarak sinir dokusundaki işlev ve mitokondriyal solunum bozulur (Özbolat ve Tuli 2016). Bu durumun nörotoksositeye sebep olarak nörodejenerasyonun artırmasına imkân sağlaması muhtemeldir. Ayrıca kurşun maruziyetinin β A üretimine yol açtığı belirlenmiştir (Basha et al. 2005).

Bakır, vücudumuzda bulunan eser elementlerinden biridir. Organizmada demirin hemoglobine bağlanması sağlar. Ayrıca saç ve deri gibi bazı organların ve organik asit reaksiyonlarının temel bileşenidir. Eksikliğinde vücutta müzmin yorgunluk, sürekli üşüme, kemik zayıflığı, öğrenme güçlüğü gibi çeşitli hastalıklara neden olan bakırın, fazlası ve vücutta aşırı birikmesi de eksikliği kadar zararlıdır. Çünkü bakır, 5 g/cm^3 'den fazla yoğunluğu olması sebebi ile ağır metal olarak adlandırılmıştır. Sitokrom c oksidaz, dopamin β -hidroksilaz, ürat oksidaz, süperoksit dismutaz, tirozinaz, amin oksidaz ve askorbik asit oksidaz gibi tepkimelerin biyokatalizörü olarak görev yapar fakat (Özbolat ve Tuli 2016) öncülük ettiği bu tepkimelerin, beyinde hastalıktan etkilenen kısımlardaki aktivitelerin azalması sonucunda Alzheimer'e sebep olabileceği düşünülmüştür. Hatta yüksek bakır maruziyetinin sonucu β A oluşumu ve öğrenme eksiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, yüksek bakır konsantrasyonuna maruz kalan farelerin beyinlerinde β A üretiminin ve oksidatif stresin arttığı görülmüştür (Squitti and Polimanti 2013).

Arsenik yarı metal özellik gösteren toksik bir metalloiddir. Pestisit olarak kullanıldığı zaman; havadan, sudan veya besinlerden vücuda girebilirler. Vücuda

girdikten sonra ise vücutta bulunan tiyol grubu enzimleri inhibe ederek DNA hasarına sebep olurlar (Özbolat ve Tuli 2016). Bunun yanı sıra düşük arsenik maruziyetinin bile beyinde nöronal apoptozu tetikleyebildiği savunulurken ve nöropsikiyatri hastalıklarıyla da ilişkilendirilmiştir (Gharibzadeh and Hoseini 2008).

1.4. Alzheimer'in Tedavisi ve Alzheimer'den Koruyucu Yöntemler

Günümüzde maalesef Alzheimer hastalığının etkin bir tedavisi yoktur. Sadece hastalığı önlemeye yardımcı ve hafıza ve belleği destekleyen ilaçlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar üç gruba ayrılabilir:

- Asetilkolin maddesinin azalmasına karşı ilaç kullanımı. Bu ilaçların kullanım süreleri sınırlıdır. Belli bir zamandan sonra etki etmemektedir.
- Glutamat maddesinin etkisinin giderilmesine yönelik ilaç kullanımı. Son zamanlarda bu ilaçların kullanımının pek işe yaramadığı ortaya konmuştur.
- Bellek bozukluklarının giderilmesinde yardımcı ilaç kullanımı. Bu tür ilaçların etkileri olumlu ve uzun süreli görülmüştür (Tanrıdağ 2013).

Yukarıda da görüldüğü gibi ilaçların da pek bir iyileştirici etkisi yoktur. Hatta bu ilaçlar farklı yan etkilere de yol açabilir (Türkez et al. 2020). O yüzden bir beyin hastalığı olan Alzheimer'den korunma yolları başvurulmaktadır. Bu yollar ise öncelikle risk faktörlerini ortadan kaldırıp beyni beslemeyi artırarak hafızayı güçlendirmek olarak düşünülebilir.

1.4.1. Beslenmenin Alzheimer üzerindeki etkisi

Beslenme; vücudumuzun ihtiyaç duyduğu maddeleri (karbonhidrat, yağ, protein, vitamin, mineraller) ve enerjiyi yiyeceklerle ne eksik ne fazla, besin değerlerini yok etmeden saklayarak veya pişirerek tüketmemize denmektedir. Bu ihtiyaçlar yaşa, cinsiyete, çevreye, enerji tüketimine bağlı olarak değişebilir. Yani karın doyurmak ile beslenmek aynı şey değildir (Baysal 1996).

1. GİRİŞ

Günümüze kadar beslenme ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi saptamak için birçok araştırma yapılmıştır. Sağlıklı yaşlanmak için demanstan, koroner kalp rahatsızlıklarına, kanserden çeşitli kronik ve metabolik hastalıklara kadar çoğu hastalıktan korunmada beslenmenin önemli bir etken olduğu ortaya konulmuştur (Canbolat ve Yardımcı 2016). Yetersiz beslenme, aşırı ve yanlış beslenmenin ise hastalıklara davetiye çıkardığı görülmüştür (Çizelge 1.1) (Baysal 1996).

Çizelge 1.1. Beslenme ve hastalıkların ilişkisi (Baysal 1996)

YETERSİZ BESLENMEYE BAĞLI HASTALIKLAR	AŞIRI BESLENMEYE BAĞLI HASTALIKLAR
Protein-enerji malnütrisyonu	Koroner ve kalp hastalıkları
Anemi	Diyabet
Raşitizm	Kanser
Vitamin eksikliğine bağlı cilt hastalıkları	Hipertansiyon

Adını Akdeniz kıyılarında yaşayan insanların beslenme biçiminden alan Akdeniz Diyeti hastalılardan korunmada biçilmiş bir kaftandır. Akdeniz Diyeti; sebze, meyve, kepekli tahıllar bakımından zengindir. Deniz ürünleri, beyaz et, süt ve süt ürünleri bakımından orta seviye ve kırmızı et ürünleri bakımından düşük olması, fazla miktarda A, B, C, D, E vitaminleri, çeşitli mineraller, selenyum, çoklu doymamış yağ asitleri içermesi Alzheimer, parkinson, travmatik beyin hasarı, epilepsi, MS gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkisi olduğu belirtilmiştir. Hatta bu diyet şeklinin Alzheimer hastalığının prevalansını da azalttığı gözlemlenmiştir. Çünkü Akdeniz Diyeti'nin yüksek orandaki antioksidan içeriği beyindeki serbest radikaller gibi reaktif moleküllerin hasarlarını azaltarak beyni korumaktadır (Canbolat ve Yardımcı 2016).

1.5. *Vitis vinifera*

Tarihçesi milattan öncesine kadar dayanan asma bitkisinin anavatanı Anadolu olarak kabul edilmektedir ve hemen hemen her coğrafyada yetişebilmektedir. Asma bitkisinin meyvesi olan üzüm; diğer meyvelere nazaran en fazla çeşidi olan bir meyvedir. Ülkemizde “Türkiye Asma Genetik Kaynaklarının Belirlenmesi, Muhafazası ve Tanımlanması Üzerinde Araştırmalar” projesi kapsamında 1435 adet yerli üzüm çeşidi

1. GİRİŞ

toplanmış, Milli Koleksiyon Bağı'nda koruma altına alınmış ve taksonomi çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan ise 50-60 kadarının üretimi yapılmaktadır (Özkan 2019). Üretimi yapılan üzümlerin tazesı, kurusu, suyu, kabuğu, çekirdeği kısacası her şeyinden faydalanılmaktadır ve hepsinin de birbirinden farklı yararları bulunmaktadır. Üzümün bu kadar çok çeşide sahip olmasının yanı sıra gıdadan tıpta ilaç yapımına, kozmetikten boya sanayisine kadar kullanım alanı da oldukça geniştir.

Çizelge 1.2. *Vitis vinifera*'nın taksonomisi

Bölüm	Spermatophyta
Alt Bölüm	Angiospermae
Sınıf	Dicotyledoneae
Altsınıf	Rosidae
Üst takım	Celastranae
Takım	Rhamnales
Famılya	Vitaceae

1.5.1. Siyah üzüm ve faydaları

Siyah üzüm; protein, karbonhidrat, yağ, vitamin, mineral bakımından zengin olduğu gibi antioksidan, fenolik ve polifenolik bileşikler açısından da zengin bir meyvedir (Xia et al. 2010). Üzüm zengin içeriği sayesinde birçok hastalığa iyi gelmesine rağmen içeriğindeki demir içeriği yüzünden en önemli özelliğinin kansızlığa iyi geldiği zannedilmektedir. Fakat üzümün vücutta neredeyse faydalı olmadığı hiçbir yer yoktur. Hatta anne sütünün yetmediği durumlarda üzüm suyunun bebekler için sakıncasının olmadığı ve mükemmel bir besin kaynağı olduğu belirtilmiştir (Gülcü vd 2008). Sadece bebekler için değil yetişkinler için de DNA hasarına, fiziksel ve mental sağlık açısından muhteşem bir meyvedir. Gün içerisinde insan vücudunun maruz kaldığı bir takım olumsuz durumların –örneğin serbest radikal oluşumu, ağır metal birikimi, radyasyon- üzümün içeriğindeki antioksidan ve fenolik bileşikler sayesinde bertaraf edilmesi mümkündür (Gülcü vd 2008; Xia et al. 2010; Çelik 2014).

Üzüm, kalorisi yüksek bir meyvedir. Muhtevastaki karbonhidratlar, difüzyon yoluyla direkt kana karıştığı için vücudun kaybettiği enerjiyi hızlı bir şekilde toparlamasına yardımcı olur (Gülcü vd 2008). Vücuttaki protein ve aminoasidi mükemmel bir şekilde dengeler. Muhtevastaki C vitamini sayesinde bağışıklık

sistemini güçlendirir ve vücudun alerjik tepkilerini azaltır. Ayrıca virüslere karşı da direncini artırır. Kalp ve damar hastalıklarından korur ve dolaşım sistemini güçlendirir. Üzüm çekirdeği karaciğer yağlanmasını önler ve karaciğerin hızlı bir şekilde çalışmasını sağlar. Bunun yanı sıra yukarıda da belirtildiği gibi yüksek demir miktarının (etten daha fazla miktarda) kansızlığı önlediği de bilinmektedir. Yemeklerden sonra yenen taze üzüm ise sindirim sistemini rahatlatır. Örneğin içeriğindeki asitler mideye zarar vermeden midenin çalışmasını hızlandırır ve vücudu bağırsak hastalıklarına karşı korur. Potasyum kaynağı olması sebebiyle sinir sistemini güçlendirir ve hafızayı kuvvetlendirir. Hatta beyinde plak oluşumunu önlemeye yardımcı olur. Antioksidanlar ve fenolik bileşikler sayesinde kanserden ve demanstan korur (Çelik 2014). Yapılan bir araştırmada siyah üzüm suyunun kemoterapi alan kanser hastalarının hücre yenilenmesinde olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir (Gülcü vd 2008).

Mount Sinai Scholl of Medicine’de yapılan bir araştırmada siyah üzüm çekirdeği polifenollerinin Alzheimer hastalığının ilerlemesini geciktirdiği ve gelişmesini önlemeye yardımcı olabileceği bulunmuştur. Bu çalışma üzümün yapısındaki polifenollerin, βA ’yı önleme kabiliyetini değerlendiren ilk çalışmadır (Wang et al. 2008).

Bilim insanları tarafından, farelerin genel olarak beyinlerinde gelişen açıklıkların ve Alzheimer hastalığında bulunan benzer βA nörotoksinlere üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanmıştır. $A\beta^{56}$ içeren ve beyinde βA ’nın spesifik bir formu daha önceden Alzheimer hastalarının hafıza kaybı içerdiği tanımlanmış olan bu plakların tedaviden sonra gerçekten onarıldığı görülmüştür (Liu et al. 2011).

1.6. Siyah Üzümün Yapısında Bulunan Organik Bileşikler

Faydaları saymakla bitmeyen siyah üzümün, içeriği de oldukça zengindir. Tane ağırlığı gramla ifade edilen bu meyvenin kimyasındaki bileşikler oldukça şaşırtıcıdır. Bilinen organik bileşiklerin yansıra kendine özgü mineraller, vitaminler, aromatik ve fenolik bileşikleri ihtiva eder.

1. GİRİŞ

1.6.1. Karbonhidratlar

Üzümün kabuğa en yakın olan etli kısmı yüksek miktarda karbonhidrat içerir. Yapraklarda sukroz formunda olan bu karbonhidrat tanede glukoz ve früktoza dönüşür. Üzümdeki en yoğun şekerler glukoz ve früktozdur. Fakat az miktarda da rafinoz, staçiyoz, melibiyoz, maltoz ve galaktoz bulunur (Lund and Bohlmann 2006).

Çizelge 1.3. 100 Gram Siyah Üzümün Besin Değerleri (Anonim 2014)

Enerji	63 Kcal	Pridoksin	0,066 mg
Karbonhidrat	15,38 gr	Riboflavin	0,050 mg
Protein	1,4 gr	Thiamin	0,050 mg
Yağ	0,41 gr	A vitamini	230 IU
Kolesterol	0	C vitamini	181 mg
Lif	4,3 gr	Sodyum	2 mg
Folat	8 mcg	Potasyum	322 mg
Niasin	0,300 mg	Kalsiyum	55 mg
Pantotenik Asit	0,398 mg	Bakır	0,086 mg
Magnezyum	24 mg	Demir	1,54 mg
Manganez	0,256 mg	Fosfor	59 mg
Çinko	0,27 mg	K Vitamini	3,5 mcg
E Vitamini	0,12 mg		

1.6.2. Organik asitler

Fuleki'nin 1993 yılında yayınladığı "Otantik çeşitli ve ticari üzüm sularının karboksilik asit bileşimi" adlı makalede siyah üzümde 20'den fazla organik asit çeşidi bulunduğu bahsetmiştir. Bu bahsedilenlerden hariç ise üzümde yoğun olarak tartarik, malik ve sitrik asit mevcuttur (Ford 2012). Bu organik asitler üzümün olgunlaşım olgunlaşmaması hakkında bilgi sahibi olmayı sağlar (Kunter vd 2013).

1.6.3. Vitaminler

Siyah üzüm; A, B1-tiamin, B2-riboflavin, B3-niasin, B5-pantenoik asit, B6-ridoksin, B8-inositol, B9-folat, C, E ve K vitaminlerini ihtiva eder. Ayrıca son zamanlarda P vitamini olarak da olarak da adlandırılan flavonoid grubunu da bünyesinde barındırır (Ağaoğlu 2002). B gurubu vitaminler bağışıklığı artırırken C vitamini de virüslere karşı direnç oluşturur. Bununla beraber C, A ve E vitaminleri ise güçlü antioksidan görevi görür (Çelik 2014).

1.6.4. Mineraller

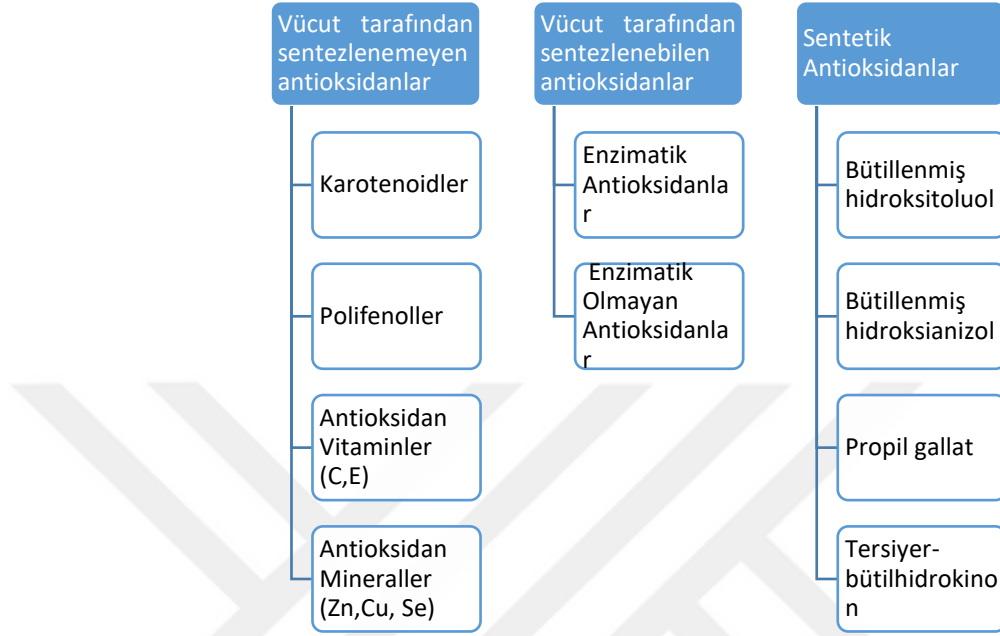
Potasyum meyvede en yoğun bulunan mineraldir (Kunter vd 2013). 100 gram siyah üzüm 322 mg potasyum ihtiva eder (Anonim 2014). Potasyum sodyum ile beraber vücudun asit kontrolünü ve hücrel iletimi sağlar. Ayrıca sinir, dolaşım ve boşaltım sistemini düzenlediği için siyah üzüm; kalp, böbrek ve özellikle beyin rahatsızlıkları için birebirdir. Meyvede miktar olarak potasyumu fosfor ve kalsiyum takip eder. Fosfor bilindiği üzere ATP, DNA ve RNA'nın yapısına katılırken kalsiyum hücre membranının yapısına katılır ve kemik sağlığı açısından oldukça önemli bir mineraldir (Kunter vd 2013). Yapısında bulunan demir, etteki demirden daha fazla ve daha işlevseldir (Anonim 2014). Diğer önemli mineraller ise bor, bakır, magnezyum, sodyum, mangan, çinko ve selenyumdur (Çelik 2014).

1.6.5. Antioksidanlar

Antioksidanın kelime manası oksidasyon karşıtı veya oksidasyonu engelleyici demektir. Günlük hayattaki, radyasyon, çevre, hava ve su kirliliği, tarım ürünlerindeki zirai ilaçlar, gıda maddeleri içindeki koruyucu etkenler ve organizmada meydana gelen bazı doğal bileşikler (hidrojen peroksit, lipid peroksitleri, tekli oksijen atomları, süper oksitler vb.) vücutta birikerek organizmanın işleyişine zarar verir. Serbest radikaller adı verilen bu zararlı moleküller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahiptir, molekül ağırlığı düşüktür, kısa ömürlü ve kararsızdır (Kasnak ve Palamutoğlu 2015). Ortaya çıkan ve hücreye saldırıp zarar veren (Çelik 2014) bu serbest radikallerin bir şekilde hücreden uzaklaştırılması gerekir. Antioksidanlar ise tam bu esnada devreye girer; oluşan serbest

1. GİRİŞ

radikalleri kendine bağlayarak hücreden uzaklaştırır (Çelik 2014). Antioksidanların bazıları vücutta sentezlenirken bazıları ise vücut tarafından sentezlenemez; meyve ve sebzelerden temin edilir, bazı antioksidan çeşitleri ise sentetik olarak üretilir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Antioksidan Çeşitleri (Kasnak ve Palamutoğlu 2015)

Siyah üzüm; vücut tarafından sentezlenemeyen antioksidanların neredeyse hepsini içerir. Meyvenin içerdiği en bilinen antioksidan çeşitleri karotenoidler ile A, C ve E vitaminleridir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda ise fenolik bileşiklerin antioksidan açısından en önemli bileşikler olduğu görülmüştür. Siyah üzümün de sağlık açısından bu kadar faydalı olmasının sebebi, muhtevastındaki fenolik bileşiklerdir (Gülcü vd 2008). Bunların haricinde ise son yıllarda yapılan araştırmalarda siyah üzümün fenolik bileşikler bakımından da zengin olduğu gösterilmiştir.

1.6.6. Fenolik bileşikler

Bitkilerde doğal bir savunma sistemi olarak görev yapan fenolik bileşikler aynı zamanda renk, aroma ve tattan da sorumludur (Kunter vd 2013). Siyah üzümü beyaz üzümünden ayıran en önemli özellik içeriğindeki fenolik bileşiklerin farklılığıdır. Siyah

üzümdeki fenolik bileşiklerin sayısı beyaz üzüme göre daha fazladır (Gülcü vd 2008). Bu yüzden siyah üzüm beyaz üzüme göre daha faydalıdır.

Fenolik bileşikler “flavonoidler” ve “nonflavonoidler” diye iki guruba ayrılır (Şekil 1.8). Flavonoidler, flavanoller diğer ismiyle tanenler, flavonoller ve antosiyaninler olarak üç grupta nonflavonoidler ise, fenolik asitler ve stilbenler olarak iki grup altında incelenir (Kunter vd 2013).

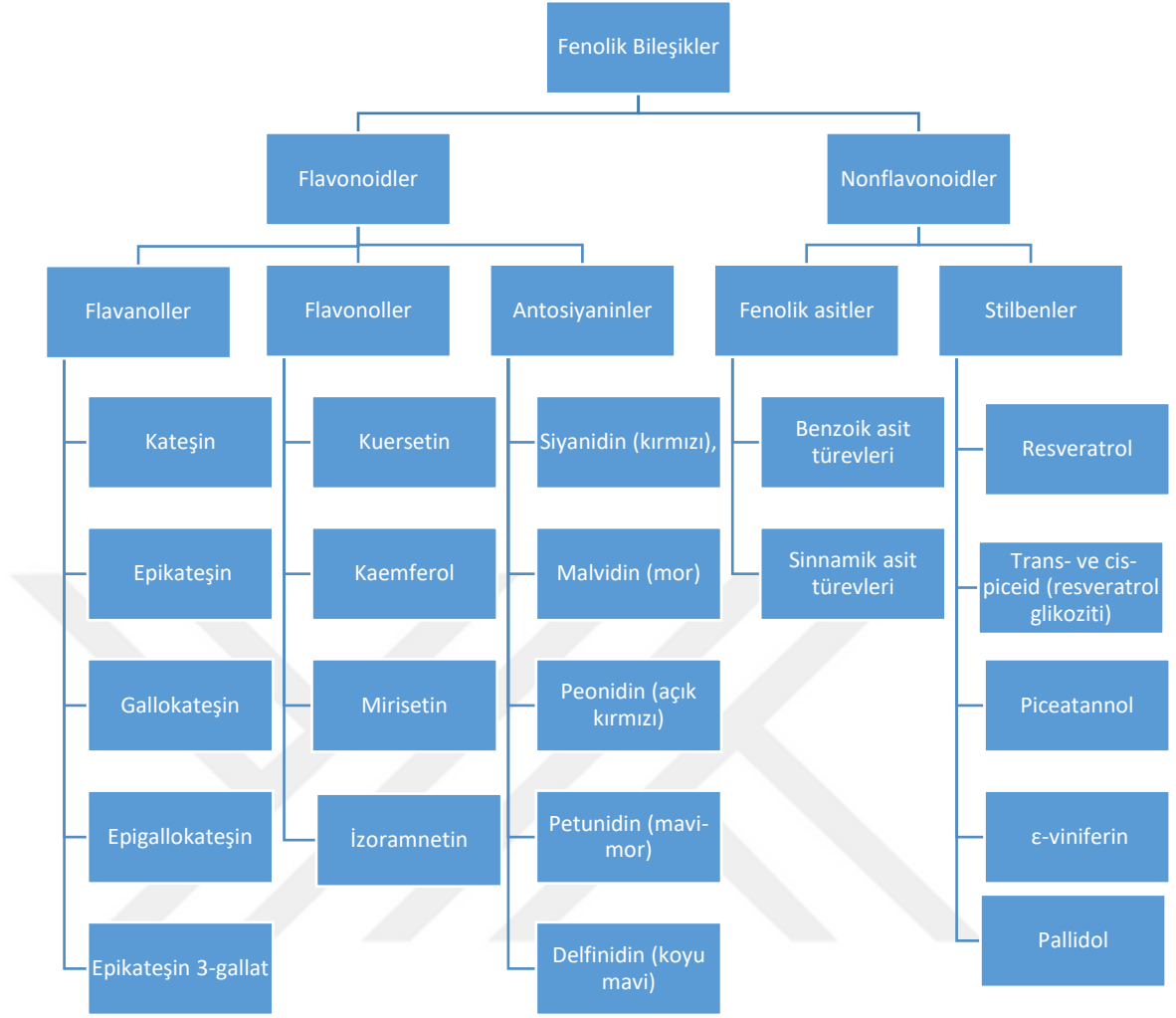
1.6.6.1. Flavonoidler

Antosiyaninler flavonoid gurubunun en önemli bileşikleridir. Meyvedeki doğal renk pigmentlerini içerir. Siyanidin meyvede kırmızı, malvidin meyvede mor, peonidin meyvede açık kırmızı, petunidin meyvede mavi-mor, delfinidin ise meyvede koyu mavi rengini verir. Antosiyaninler güçlü antioksidanlar olmasının yanında antienflamatuar, antikanser ve antidiabetik özellik de gösterirler. Kötü kolesterolün (LDL) oluşumunu önler (Kasnak ve Palamutoğlu 2015).

Flavonoller flavonoidlerin, en aktif ve en geniş kapsamlı grubudur (Muhsiroğlu 2017) ve kuersetin, kamferol, mirisetin ve izoramnetin adlı dört gruba ayrılır. Genellikle şekerlerle birleşerek üzümde glikozit olarak bulunurlar (Gökçen vd 2017).

Flavonollerin önemli özellikleri antioksidan, antienflamatuar, antihipertansif, antiaterojenik, antikarsinojenik ve antiproliferatif olmasıdır (Muhsiroğlu 2017).

Tanen adı da verilen flavanoller renksiz bileşiklerdir. Flavanollerinin alt grubu olan kateşin, kimyasal ve enzimatik yolla O₂ ile tepkimeye girerek proantosiyanidinleri meydana getirir. Proantosiyanidin meyvede buruk tadı verir ve molekül ağırlıkları belirler (Gökçen vd 2017). İnsan sağlığı üzerindeki etkisi ise güçlü serbest radikal temizleyicisi olmalarıdır. Antosiyaninler gibi antienflamatuar, antikanser özellik gösterirken aynı zamanda antimikrobiyal, antialerjik, astım ve hipertansiyonu önleme ve kalbi koruyucu etkisi vardır (Kasnak ve Palamutoğlu 2015).



Şekil 1.8. Fenolik Bileşiklerin Sınıflandırılması

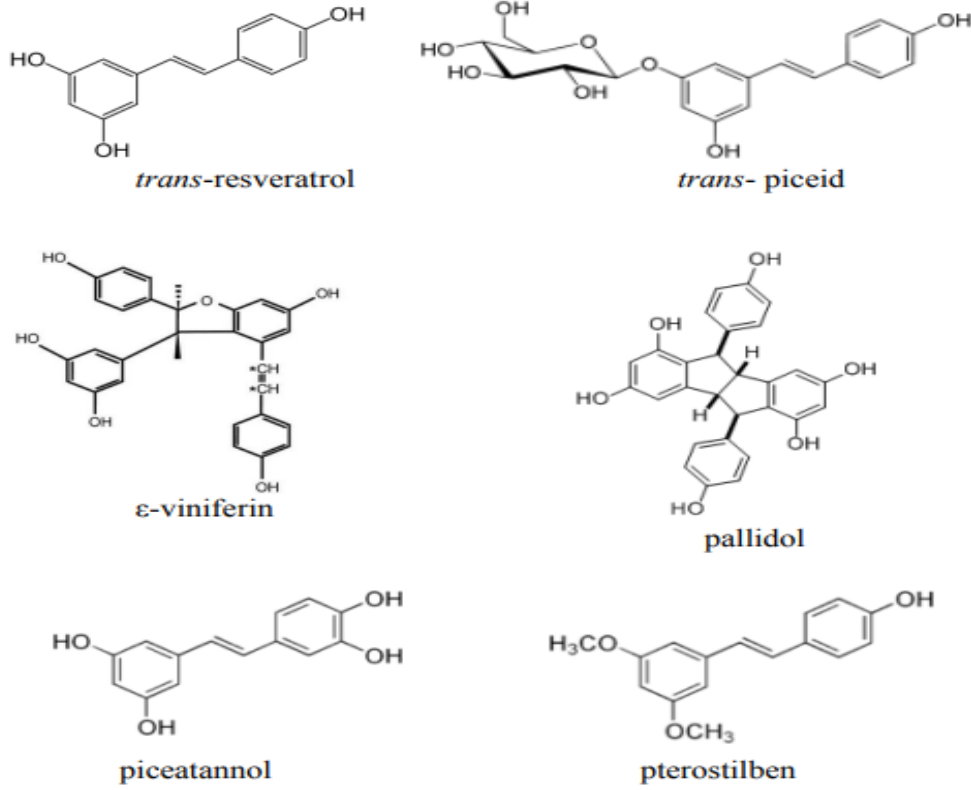
1.6.6.2. Nonflavonoidler

Fenolik asitler, oksijen ile hızlı bir şekilde tepkimeye giren peroksil radikallere karşı inhibitör etki gösterirler. Ayrıca kanser, demans gibi pek çok kronik hastalığın temel sebebi olan serbest radikallere karşı da kuvvetli antioksidan özelliğine sahiptirler. Flavonoid bileşiklere ek olarak bağışıklığı güçlendirip kan dolaşımını düzenler. Bu sayede yaşlanma karşıtı etkiye sahiptir (Kasnak ve Palamutoğlu 2015).

Stilbenler, stres durumlarında sentezlenen ve fitoaleksinin aktivitesi gösteren fenolik bileşik çeşitleridir (Gökçen vd 2017). Yaralanma, patojen saldırısı ve UV ışınlarına karşı bitkinin dayanıklılığını artırır (Çelik 2014). Stilben çeşitleri içerisinde

1. GİRİŞ

en bilinen bileşik resveratrol bileşigidir. Diğer bileşikler ise trans- ve cis-piceid “resveratrol glikoziti”, E-viniferin “trans-resveratrol dimeri”, pterostilben “trans-3,5-dimetoksi-4'-tetrahidroksi-stilben”, piceatannol “trans-3,3',4,5'- tetrahidroksi-stilben” ve pallidol “trans-resveratrol dimeri” olarak isimlendirilirler (Gökçen vd 2017).



Şekil 1.9. Stilbenlerin yapısı

1.7. Siyah Üzüm ve Resveratrol

Resveratrol ilk kez 1930'lu yıllarda tıbbi bir bitki olarak bilinen *Veratrum grandifolium*'da tanımlanmıştır (Keskin vd 2009). 1967 yılında ise Langcake ve Pryce tarafından yapılan çalışmalarda *Vitis vinifera*'nın yaprağında keşfedilmiştir. Daha sonra Uzak Doğu'da Kojo-kon denilen ve asırlardır şifa amaçlı kullanılan ve hipertansiyon, damar tıkanıklığı, çeşitli cilt hastalıkları, alerji gibi pek çok hastalığa iyi gelen *Poligonum Capsidatum*'un köklerinde yüksek miktarda resveratrole rastlanmıştır (Ergin ve Yaylalı 2013).

Resveratrol 70'e yakın bitkide üretilebilir; fakat en fazla siyah üzümün kabuk kısmında sentezlenir ve siyah üzümde bulunur. Siyah üzümün neredeyse her hastalığa deva olmasının en önemli sebebi resveratroidir diyebiliriz. Çünkü resveratrol şimdiye kadar keşfedilen en önemli antioksidandır (Çelik 2014).

1.7.1. Resveratrolün insan sağlığı üzerindeki etkileri

Resveratrol ile alakalı araştırmaların birçoğu kanser üzerinedir (Keskin vd 2009). Resveratrolün kanser oluşum mekanizmasının basamaklarını inhibe ederek (Bay Karabulut 2008) kanser oluşumunu baskıladığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Keskin vd 2009). Tümör baskılayıcı genin olmadığı durumlarda kansere sebep olabilecek diğer hücreleri de imha eder. Örneğin kemoterapi ve radyoterapi sırasında zarar gören hücreler sağlıklı hücrelerde enflamasyona sebep olur. Bu parçalanmış hücre atıkları resveratrol sayesinde uzaklaştırılır. Kanserin neden olduğu lezyonları azaltır. Midede, deride, prostatta, kemikte ve memede kansere veya tümöre neden olan hücrelerin büyümesini engelleyerek hastalığı önler. (Keskin vd 2009).

Günlük hayatta iltihap veya yangı diye kullanılan vücudun hasarlı dokuyu iyileştirmek ve vücuda girebilecek yabancı maddelerden korumak için geliştirmiş olduğu savunma mekanizmasına enflamasyon denir. Enflamasyon arterlerin iç yüzeyinde lipid depolanmasına sebep olur. Lipit birikimi de ne yazık ki arterlerin tıkanmasına ve kalp krizinin tetiklenmesine neden olabilir. Bu gibi durumlarda resveratrol enflamatuara sebep olan enzimleri inhibe ederek arterlerde lipit birikmesini önler (Keskin vd 2009).

Uzak Doğu'da asırlardır tıbbi bitki olarak kullanılan Kojo-kon bitkisi damar tıkanıklığını tedavi etmek için kullanıldığı bilinmektedir (Ergin ve Yaylalı 2013). Yapılan araştırmalar ise bu bilgiyi doğrulamaktadır. Resveratrol damarda lipit birikimini engelleyerek damar tıkanıklığını önler. Dolaylı da olsa kalp sağlığı üzerinde koruyucu etkisi mevcuttur (Keskin vd 2009). Bununla beraber resveratrol LDL oksidasyonunu sağlayarak ve kötü kolesterolü düşürür, (Keskin vd 2009) trombositlerin kılcal damarlarda birikmesini önlediği için ve kalp krizi riskini azaltır (Bay Karabulut 2008).

Yaşlanmayı önlemede yapılan çalışmalarda keşfedilen ilk molekül resvetaroldür (Bay Karabulut 2008). *Saccharomyces cerevisiae* (maya,) *Caenorhabditis elegans* (iplik kurdu) ve *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) üzerinde yapılan araştırmalarda resveratrolün yaşam süresini uzattığı tespit edilmiştir (Howitz et al. 2003). Resveratrol SIRT1 ve SIRT2 adlı yaşlanmayı önlediği ve yaşlanmanın hücreler üzerindeki etkisini azalttığı düşünülen proteinleri aktive ederek (Bayram ve İğci 2003) DNA tamir mekanizmalarını harekete geçirir. Hatta tavşanlar üzerinde yapılan bir başka araştırmada resveratrolün yaşlılığın bir sebebi olan oksidatif stresi yavaşlattığı sonucuna varılmıştır (Yürükoğlu 2011).

Transgenik fareler üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek oranda saflaştırılmış %100 suda çözünür bir polifenolik özütünün beyinde amiloid beta birikmesini engellediği görülmüştür (Wang et al. 2008). Başka bir çalışmada ise resveratrolün beyinde amiloid beta plaklarını yok ettiği bildirilmiştir (Marambaud et al. 2005).

Bir araştırmada 119 Alzheimer hastasına resveratrol takviyesi yapılmıştır. 13 hafta günde 500 mg, diğer 13 haftada resveratrol miktarı 500 mg artırılarak 52. haftanın sonunda günde 2000 mg resveratrol verilmiştir. Sonuç; hastalığa sebep olan βA 'da belirgin azalma, sinir iltihabında iyileşme ve bağışıklık sisteminde güçlenme gözlemlenmiştir. 22 sağlıklı gönüllü üzerinde yürütülen bir çalışmada resveratrol takviyesi ile beyin damarlarında kan dolaşımını artırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuca göre resveratrol bileşiğinin kan akışını hızlandırarak beyin hücrelerinin daha iyi beslenmesini sağladığını göstermektedir (Moussa et al. 2017).

1.8. Erzincan Cimin Üzümü

Cimin üzümü *Vitis vinifera* 'nın alt türü olup Erzincan'ın Üzümlü ilçesinde endemik bir tür olarak yetişmektedir (Gözener vd 2014). Karaerik olarak da adlandırılan Cimin üzümü kendine has ekşimsi, diğer üzümlerde görülmeyen özgün bir tada ve hoş bir kokuya sahiptir. Meyveleri dolgun, konik şeklinde, iri taneli, siyaha yakın mor renkli ve orta kalın kabukludur. Çekirdek sayısı 1-4 arasında ve salkım ağırlığı ortalama 300-500 gramdır (Ceyhun Sezgin ve Onur 2017). 2001 yılında Erzincan'ın Üzümlü

1. GİRİŞ

Belediyesinin Türk Patent Enstitüsüne başvurusu sonucu “Cimin Üzümü” coğrafi işaretleme tescil belgesine sahip olmuştur (Gözener vd 2014).



Şekil 1.10. Erzincan cimin üzümü (Anonim 2017b)

Son zamanlarda Cimin Üzümünün kimyası üzerinde yapılan birçok çalışmada Cimin Üzümünün etken maddelerinin kuvvetli antioksidan ve antikanserojen içerdiği ortaya konulmuştur (Aslaner ve Salık 2018). Hatta Cimin Üzümünün çekirdeğinin beyinde plak oluşumunu azalttığı ve Alzheimer hastalığını önlemeye yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Pasinetti et al. 2015). Faydalarına gelecek olursak diğer üzümlerin aksine, Cimin Üzümündeki şeker oranı sifıra yakın olduğu için Tip2 diyabet hastalarının bile yiyebileceği bir meyvedir (Özpınar vd 2017). Bağışıklık sistemini güçlendirerek vücudu zararlı bakteri ve virüslere karşı korur. Ayrıca antialerjenik özellik gösterir. Koroner sistemin düzenli bir şekilde çalışmasını sağlayarak damar sertliğini önlemeye ve kanı temizlemeye yardımcı olur (Karadoğan vd 2018). Kansızlığa ve karaciğer rahatsızlıklarına karşı da mucize niteliğinde bir meyvedir. Böbrek fonksiyonlarını artırmakla beraber vücuttaki yağların yıkılmasını kolaylaştırır (Anonim 2017b).

Erzincan Cimin Üzümü tanede azotu %0.36, potasyumu %0.20, fosforu %0.01, potasyumu %0.20, kalsiyumu %0.04 magnezyumu %0.008 ihtiva ederken yaprakta; demiri %66, çinkoyu %29,95, azotu %1,75, fosforu %0.3, potasyumu %0.49, magnezyumu %0.11, bakırı %36,25 ihtiva eder (Ekinci 2008).

1. GİRİŞ

Ayrıca Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Erzincan Cimin Üzümlü'nün antioksidan özelliği araştırılmıştır ve řu sonuçlara ulaşılmıştır: Erzincan Üzümlü'nde flavonoid oranı en çok çekirdek ve kabuk kısmının metanolik ekstraktında; en az ise üzüm suyu ve kabuğun sulu ekstraktında ölçölmüştür. Bunun yanında üzümde en yüksek miktarda ölçölen flavonoid kateşin olarak belirlenmiştir. Kateşinden sonra ise gallik asit ve epigallokateşin gelmektedir. Sulu faz en düşük serbest radikal etkisini inhibe etme potansiyele sahipken kabuk ve çekirdeğin metanolik fazı en yüksek serbest radikal etkisini inhibe etme potansiyeline sahiptir (Ekinci 2008).



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Giulio Mario Pasinetti önderliğinde, The Sounder Family Professor in Neurology Development at Pschiatry and Geriatrics and Adult Alzheimer adlı dergide yayınlanan çalışmada siyah üzüm çekirdeği polifenollerinin Alzheimer hastalığının ilerlemesini geciktirdiği veya gelişmesini önlemeye yardımcı olabileceğini bulunmuştur (Liu et al. 2011). Çalışmada, Üzüm çekirdeği polifenolik ekstraktı (GSPE) beş aylık bir süre için Tg2576 farelerine uygulanmıştır. GSPE, in vitro β A oligomerizasyonunu inhibe etmiştir ve transgenik farelerin beyinlerinde $A\beta^{56}$ y1 azaltmıştır. Böylece bu sonuçlar, GSPE'nin AH için potansiyel bir önleme ve / veya tedavi olarak daha fazla test edilmesi gerektiğini güçlü bir şekilde ortaya koyabildiğini gösteren ilk kanıtı sunmaktadır (Liu et al. 2011).

Giulio Mario Pasinetti'nin 2014 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise üzüm çekirdeği ekstresi, resveratrol ve Concord üzüm suyu ekstraktı kullanılarak, farklı polifenolik bileşimlerinin AH fare modelinde bilişsel bozuklukları tedavi etmesi amaçlanmıştır. Başarılı tedavinin aynı anda AH'nin birden fazla patolojik özelliğini ortadan kaldıracabileceği düşüncesinden yola çıkılmıştır. Polifenollerin kombinasyon halinde verilmesinin beyindeki biyoaktif polifenol metabolitlerinin profilini değiştirmediği ve J20 AH farelerinde, bilişsel bozukluklara karşı daha iyi koruma sağladığını bulunmuştur. Ayrıca, kombinasyon tedavisi beyindeki toplam amiloid içeriğini büyük ölçüde azaltmıştır. Bu çalışmada, çoklu hastalık mekanizmalarını hedefleyen polifenollerin uygulanmasının daha büyük bir terapötik etkinlik olasılığı sağlayabileceğine dair deneysel kanıtlar sağlamıştır (Wang et al. 2014). AH'de mikrotübüller ve tau proteinlerinin birleşmesi sonucu yumak şeklinde karmakarışık bir yapıya dönüşürler. Tau AH'de anormal hiperfosforile olur ve anormal tau fosforilasyonu AH ve diğer tauopatilerin nöropatolojisine sebep olur. Bu yapı nörodejeneratif hastalıkların karakteristik bir işaretidir. Giulio Mario Pasinetti ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada seçilmiş GSPE'nin tau peptitlerinin nörotoksik agregatlara birleştirilmesine güçlü bir şekilde müdahale edebileceğini bulmuşlardır. Ayrıca, GSPE'nin oral uygulaması, beyindeki hücre dışı sinyal-reseptör kinaz 1/2 sinyalinin zayıflamasıyla ilişkili mekanizmalar aracılığıyla AH'nin TMHT fare modelinin beyinde AH tipi tau nöropatolojisinin gelişimini önemli ölçüde azaltmıştır (Wang et al. 2010).

Diyet ile beraber vücuda alınan resveratrolün AH bilişsel eksiklikleri iyileştirmek için güçlü bir ajan olduğuna dair araştırmalar da literatürde mevcuttur. Porquet ve arkadaşlarının bir araştırmasında, yaşa bağlı AH modeli SAMP8 farelerinde resveratrol takviyelerinin SAMP8'de ve onların kontrolünde, ilgili SAMR1 suşunda ortalama yaşam süresini ve maksimum yaşam süresini artırdığını bulmuşlardır. Ayrıca, AH'nin çeşitli spesifik özellikleri üzerindeki resveratrol aracılı nöroprotektif etkileri incelendiğinde uzun süreli diyet, resveratrolünün in vivo olarak AMPK (aktive edici protein kinaz) yollarını ve SIRT1 gibi hayatta kalma yanlısı yolları etkinleştirdiğini göstermişlerdir. Bununla beraber resveratrol bilişsel bozukluğu, amiloid yükünü ve tau hiperfosforilasyonunu azaltan nöroprotektif bir role sahip olduğunu da kanıtlamışlardır (Porquet et al. 2013).

Resveratrol harici diğer polifenollerin β A agregasyonunu inhibe ettiğine dair başka bir araştırma da Yan-Jiang Wang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmada AH farelerinde proantosiyanidinlerin üzüm çekirdeği ekstresinin (GSE) terapötik etkileri amaçlanmıştır. Proantosiyanidinler kateşin, epikateşin ve gallik asitten oluşur (Lian et al. 2016). APP Swe/ PS1dE9 transgenik fareleri iki gruba ayrılmıştır. İlk gruba normal AIN-93G diyeti (kontrol diyeti), diğer gruba %0.07 kurkumin içeren AIN-93G diyeti ve %2 GSE içeren diyet verilmiştir (GSE'nin toplam fenolik içeriği, gallik asit (49 mg/g), kateşin (41 mg/g), epikateşin (66 mg/g) ve proantosiyanidinler (436,6 mg kateşin eşdeğerleri /g)). GSE ile beslenen farelerin beyindeki ve serumundaki β A seviyeleri, kontrol diyetiyle beslenen Alzheimer farelerine kıyasla, sırasıyla %33 ve %44 azalmıştır. GSE ile beslenen Alzheimer farelerinin beyindeki amiloid plaklar ve mikrogliosis de sırasıyla %49 ve %70 oranında azalmıştır. Sonuç olarak, polifenol bakımından zengin GSE β A birikimini önlemektedir ve transgenik bir fare modelinin beyindeki iltihabı hafifletmektedir. Yani üzümün içindeki polifenoller AH gelişimini geciktirme konusunda umut vericidir (Wang et al. 2009).

Proantosiyanidin sağlığa yararlı olan ve AH'yi zayıflatabilecek veya önleyebilecek olduğunu gösteren bir başka çalışma da Lian ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. GSPA uygulamasının APP/PS-1 çift transgenik farelerin davranışı ve hafızası üzerindeki etkisi, APP β A peptitleri ve tau hiperfosforilasyonu incelenmiştir. Sonuç olarak, mevcut klinik öncesi çalışma GSPA tedavisinin APP üretimini veya birikimini

azalttığını, nörotoksik β A birikmesini kesintiye uğrattığını ve hiperfosforile tau birikimini azalttığını göstermiştir. Özellikle, GSPA tedavisi bir APP/PS1 çift transgenik fare modelinin biliş ve hafıza kapasitesini geliştirmiştir. Mevcut *in vitro* biyokimya çalışmalarının ve *in vivo* prelinik çalışmalarının sonuçları, GSPA uygulamasının AH'ye iki mekanizma yoluyla fayda sağlayabileceğini göstermiştir. Bunlardan birincisi gelişmiş antioksidan fonksiyon, ikincisi ise oksidatif strese cevaben kaspaz 3-aracılı β A birikiminin downregülasyonudur. Bu çalışmanın sonuçları, AH'nin tedavisi veya önlenmesi için GSPE' nin geliştirilmesine devam edilmesi için destek sağlamaktadır (Lian et al. 2016).

Loureiro ve arkadaşlarının AH için terapötik olarak çeşitli doğal bileşikler arasında, nöroprotektif özellikleri nedeniyle resveratrol üzerinde durmuştur. Çalışmalarında, üzüm kabuğu ve üzüm çekirdeği ekstraktlarının β A agregasyonu üzerindeki inhibisyon etkisini arttırdığına dair kanıtlar sunulmuştur. Resveratroün intravenöz enjeksiyondan sonra, karaciğer ve bağırsak epitel hücrelerindeki fenolik grupların (2 saatten az bir süre içinde) hem glukuronik asit hem de sülfat konjugasyonlarına hızla metabolize edilir ve daha sonra ortadan kaldırılır. Bu çalışmada, bir antikör, anti-transferrin reseptör monoklonal antikoru ile fonksiyonelleştirilmiş katı lipit nanopartiküllerinin (SLN), beyni hedeflemek için ekstraktı taşımak için olası bir taşıyıcı olarak çalışabilir. İnsan beyni benzeri endotelial hücreler üzerinde yapılan deneyler, monoklonal antikör SLN'lerin hücre alımının, spesifik olmayan bir antikörle fonksiyonelleştirilmiş normal SLN'lerden ve SLN'lerden önemli ölçüde daha verimli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu farklı SLN'lerin transitoz yeteneği monoklonal antikör ile fonksiyonelleştirildiğinde daha yüksektir (Loureiro et al. 2017).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında yapılan tüm deneyler Erzurum Teknik Üniversitesi, Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (YÜTAM) gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal

Yapılan deneylerde kullanılan sarf malzemeler, kitler, kimyasal maddeler Çizelge 3.1’de kullanılan cihazlar ise Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.



Çizelge 3.1. Araştırmada kullanılan sarf malzemeler, kimyasal maddeler ve kitlerin listesi.

Kitler	Alındığı Firma
96 kuyucuklu plaka	Corning® Costar®
48 kuyucuklu plaka	Corning® Costar®
PBS	Sigma-Aldrich®
AChE aktivite kiti	Abcam
DMEM-F12	Gibco®
DMSO	Sigma-Aldrich®
Etanol	Sigma-Aldrich®
FBS (Fetal Bovine Serum)	Gibco®
Hoechts 33258	Sigma-Aldrich®
AChE aktivite kiti	Abcam
LDH Assay Kit	Thermo Scientific™®
MTT	Sigma-Aldrich®
Retinoik asit	Sigma-Aldrich®
BDNF	Sigma-Aldrich®
TAC Kiti	Rel Assay Diagnostics®
TOS Kiti	Rel Assay Diagnostics®
Tripan Blue	Sigma-Aldrich®
Tripsin/EDTA	Sigma-Aldrich®

Çizelge 3.2. Araştırmada kullanılan cihazların listesi

Cihazın Adı	Modeli
-20 Soğutucu	J.P. Selecta
+4 Soğutucu	J.P. Selecta
Analitik Terazî (0,0001)	Shimadzu ATX 224
Biyogüvenlik Kabini	ESCO NordicSafe™
CO ₂ 'li İnkübatör	ESCO Celculture
Derin dondurucu – 86	Esco, Lexicon
Dijital Mikrobiyolojik Emniyet Kabini	ESCO, AC2-4E8M
Isıtıcı-soğutucu Kuru Blok	Bioer, ch 202
Isıtıcı Manyetik Karıştırıcı	Daihan, shr
İnvert Mikroskop	Leica DFC450C Model: CH-9435
Masaüstü pH Metre	Adwa, AD1000
Otoklav	JSR, JSAC-60
Santrifüj	Hettich Zentrifugen Universal 320R
Soğutmalı Santrifüj	Hettich, Universal 320R
Spektrofotometre	Biotek EPOCH
Su Banyosu	Wisd WiseBath
Ultra Saf Su Cihazı	Millipore, Q-3W
Vorteks	Wisd Wisemix VM-10

3.2. Yöntemler

3.2.1. Hücre Kültürü ve Farklılaşması

SH-SY5Y hücreleri % 10 FBS, %1 penisilin/streptomisin 'de 37 °C'de ve %5 CO₂ 'de dahil olmak üzere DMEM:F12 ortamında büyütülmüştür. Sonra hücreler Tripsin /EDTA solüsyonu kullanılarak toplanmış ve 48 kuyucuklu plakalara aktarılmıştır. Farklılaşma için besiyeri 10 µg/mL retinoik asit ile takviye edilmiş yeni besiyeri ile değiştirilmiştir ve 5 gün boyunca inkübe edilmiştir. Son olarak ortam, hem 10 µg/mLretinoik asit hem de 25 ng/mL BDNF ile takviye edilmiş besiyeri ile değiştirilmiştir. 11 gün sonra hücrelerdeki farklılaşma mikroskopta gözlemlenmiştir.

3.2.2. Uygulama

% 70-80 konfluense ulaşan hücreler farklı konsantrasyondaki (3.125-200 µM) βA ve üzüm çekirdeği ekstresi (1/2-1/128 seyreltme oranlarında) ile muamele edilmiştir. Kontrol hücreleri normal koşullar altında kültüre edilmiştir. MTT, TAC ve TOS analizleri için sırasıyla %1 Triton X, askorbik asit ve hidrojen peroksit pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Cimin üzümü çekirdeği sulu ekstraktlar, 2 g kuru tozun bir çalkalayıcı banyosunda 25 °C'de 150 mL su ile 18 saat muamele edilmesiyle elde edilmiştir. Daha sonra besiyeri ile seyreltilerek hücrelere uygulanmıştır.

3.2.3. MTT testi

Hücreler 96 kuyulu plakalara aktarılmış ve 24 saat süre zarfında βA ve üzüm çekirdeği ekstraktları uygulanmıştır. Ardından üreticinin talimatlarına göre hücre kültürlerine 3-(4,5-dimetilthazol-2-yl)-2,5 difeniltetrazolium bromit solüsyonu uygulanmıştır. Özet olarak her bir kuyuya 10 ul MTT solüsyonu eklenmiş ve 3 saat boyunca hücre kültürlerinde inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra formazan kristallerini çözmek için 100 ul dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Daha sonra kültürleri analiz etmek için 570 nm dalga boyunda ölçüm yapılmıştır.

3.2.4. LDH testi

LDH testi uygulaması için, üreticinin önerilerine göre LDH sitotoksisite testi kiti kullanılmıştır. Hücreler 48 kuyucuklu plakaya ekilmiş ve 24 saat süre ile farklı konsantrasyonlarda ekstrakt uygulanmıştır. Daha sonra 100 µL süpernatant ve 100 µL reaksiyon karışımı, yeni bir 48 kuyucuklu plakaya aktarılmıştır. Oda sıcaklığında 30 dakika boyunca inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Son olarak kültürlerin absorbansı bir mikropłaka okuyucusu kullanılarak 490 nm’de analiz edilmiştir.

3.2.5. AChE aktivitesinin belirlenmesi

Üreticinin belirlediği protokole doğrultusunda Abcam’tan (Cambridge, MA, ABD) Asetil Kolinesteraz Test Kitiyle (Colorimetric) hücresel Alzheimer Hastalığı modeli içindeki AChE aktivitesini ölçülmüştür. Kısaca, 100 µL toplam asetilkolinesteraz analiz hacmi oluşturmak için; asetilkolinesteraz standardı, kontrol ve test numunelerinin her birine 50 µL asetiltiyokolin reaksiyon karışımı eklenmiştir. Ardından, reaksiyon ışıktan korunarak oda sıcaklığında 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir. OD = 410 ± 5 nm’de dalga boyunda ölçülmüştür.

3.2.6. TAC ve TOS analizi

Optimize edilmiş kitler yardımıyla toplam antioksidan kapasitesi (TAC) ve toplam oksidatif stres (TOS) tahlilleri, kültürlerden alınan numuneler üzerinde piyasaya sürülen kitler (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) tarafından üreticisi tarafından tarif edildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak ortamdaki antioksidan değer değişimleri ve oksidatif stres durumları tespit edilecektir.

3.2.7. Hoechst 33258 boyama ile çekirdek analizi

Çekirdeklerin yapısal bütünlüklerinin saptanması için Hoechst 33258 boyama kullanılmıştır. βA kültürleri ile negatif kontrol ve üzüm çekirdeği ekstesi, hücre morfolojisini belirlemek amacıyla için 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Daha sonra

hücreler %4 paraformaldehit fosfat tamponlu tuz ile 30 dakika boyunca +4 °C'de sabitlenmiştir. Hücreler PBS ile yıkandıktan sonra nükleer DNA'lar oda sıcaklığında 5 dakikalık süre zarfında 1 µM Hoechts 33258 floresan boya ile boyanmaları sağlanmıştır. Hücreler incelenmiş ve floresan mikroskobu ile fotoğraflanmıştır.

3.2.8. Sonuçların Değerlendirilmesi

İstatistiksel değerlendirme SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Biyokimyasal veriler Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve onu takiben Tukey Post Hoc Testi ile incelenmiştir.



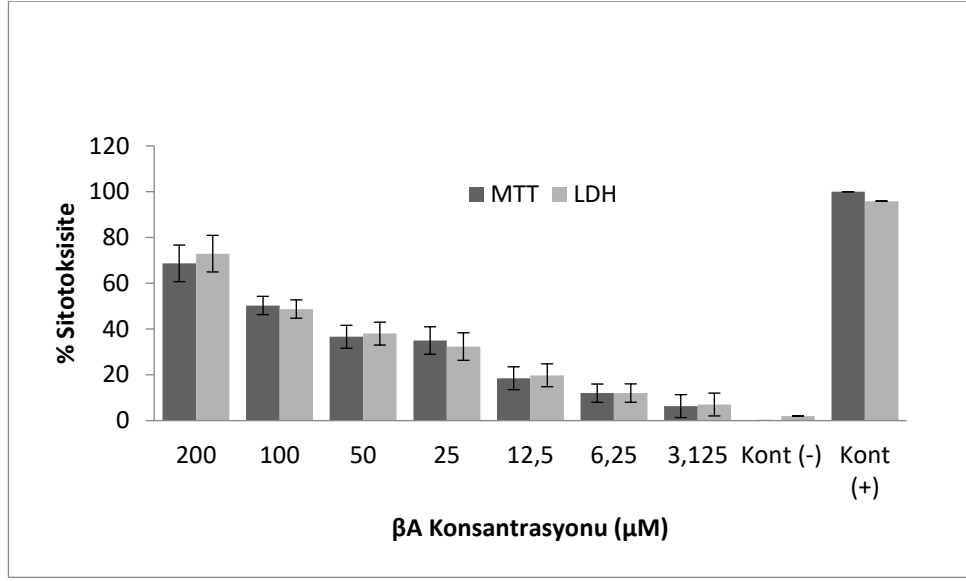
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. *In vitro* β A Toksikite Sonuçları

SH-SY5Y olarak adlandırılan insan nöroblastoma hücrelerine *in vitro* Alzheimer modeli oluşturmak amacıyla retinoik asit ile muamele edilmiştir. Hücrelerin morfolojik değişimleri izlenmiş ve farklılaşma gözlemlendiğinde hücreler deneye alınmıştır. Anti-Alzheimer potansiyel değerlerinin belirlenmesi için en uygun β A dozunu ölçebilmek adına farklı konsantrasyonlarda (3.125-200 μ M) β A 24 saatlik süre diliminde farklılaşmış SH-SY5Y hücrelerine uygulanmıştır (n = 6). MTT testi ile hücrelerin yüzde canlılık oranları belirlenmiştir. MTT testi ile bulunan sonuçlar, farklı konsantrasyonlara bağlı olarak β A toksisitesini belirlemeye yardımcı olmuştur (Şekil 4.1). En yüksek β A konsantrasyonunda (200 μ M), hücrelerin canlılık yüzdesi %31,3'e düşmüştür. En düşük β A konsantrasyonunda (3,12 μ M) ise kontrol grubuna göre %6,33 hücre ölümüne yol açmıştır. MTT sonuçlarına göre belirlenen IC₅₀ dozu ise 92.3 μ M olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle sonraki çalışmalarda β A'nın IC₅₀ dozu kullanılmıştır.

Hücre canlılığının yanı sıra β A'ya maruz bırakılan farklılaşmış SH-SY5Y hücrelerindeki LDH aktivitesinin ölçümü için LDH salınım testi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar MTT testi bulguları ile paralellik göstermiştir. En yüksek β A konsantrasyonu (200 μ M) uygulandığında kültürdeki LDH aktivitesi %72,9 olarak bulunurken en düşük β A konsantrasyonu (3,12 μ M) uygulandığında ise, LDH aktivitesi %7,02 olarak saptanmıştır (Şekil 4.1).

Mevcut sonuçlar, β A'nın kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu β A'nın hücre canlılığında önemli azalmalara yol açtığını tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. 24 saatlik βA toksisitesi

4.2. *In vitro* Hücresel AH Modelinin βA İle İndüklenen Sitotoksitesinde Cimin Üzümü Ekstraktının Nöroprotektif Potansiyelleri

Farklılaşmış SH-SY5Y hücrelerine IC₅₀ konsantrasyonunda βA uygulanarak oluşturulan Alzheimer modelinde Erzincan Cimin üzümü ekstraktının nöroprotektif etkileri kolorimetrik ve kantitatif olarak MTT ve LDH testleriyle değerlendirilmiştir. Mitokondriyal fonksiyonun (MTT indirgenmesi) ve membran hasarının (LDH salınımı) belirlenmesi hücre kültürü sistemlerinde test edilen bileşiklerin etkinliğinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan parametrelerdir (Briest et al. 2015; Kim et al. 2016).

Farklı konsantrasyonlarda Cimin üzümü ekstraktları (1/2-1/128 seyreltme oranlarında) tek başına farklılaşmış SH-SY5Y hücrelerine uygulandığında kontrol grubuna kıyasla hücre canlılığında anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Ayrıca, Cimin üzümü ekstraktı doza bağlı olarak βA toksisitesine karşı farklı seviyelerde koruma sağlamıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda grafikler halinde gösterilmiştir (Şekil 4.2).

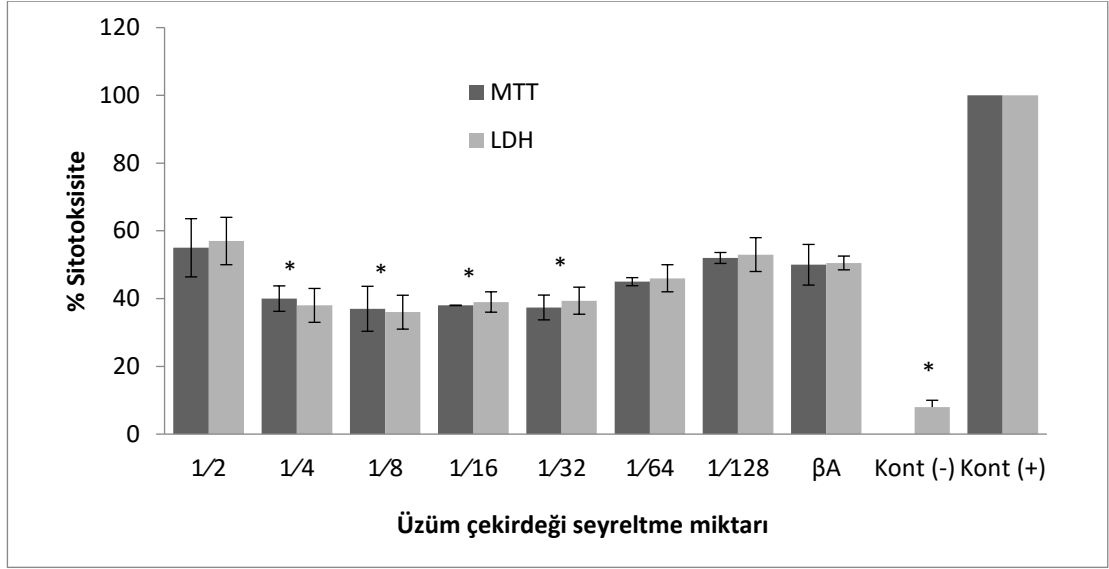
MTT testi, canlı hücrelerin mitokondriyal enzim aktivitelerini yansıtır. SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri 24 saat βA'ya maruz bırakılarak nörotoksosite potansiyeli MTT analizi ile değerlendirilmiştir. βA maruziyeti hücre canlılığında önemli bir

azalmaya yol açmıştır (~%49). Farklı konsantrasyonlarda Cimin üzümü ekstraktı uygulamalarının β A'nın sebep olduğu sitotoksisiteyi düzelttiği gösterilmiştir. Cimin üzümü ekstraktı, β A uygulamasının yol açtığı apoptozu inhibe ederek, IC₅₀ konsantrasyonda hücre canlılığında sırasıyla %56,41 ve %30,76 oranında bir artış sağlamıştır.

β A'nın yol açtığı membran hasarının ölçülmesi LDH salınım testiyle değerlendirilmiştir. Bu test ile apoptoz veya nekroza giren SH-SY5Y hücrelerinden salınan LDH enziminin düzeyi ölçülmüştür. 24 saatlik IC₅₀ β A maruziyeti SH-SY5Y hücreleri tarafından salınan LDH enziminin düzeyini, negatif kontrol grubuna kıyasla %54,23 oranına yükseltmiştir. LDH testinin sonuçları, Cimin üzümü ekstraktı uygulamalarının, SH-SY5Y hücre membranını β A ile indüklenen nörotoksositeye karşı koruduğunu göstermektedir. Cimin üzümü ekstraktı, β A maruziyetinin yol açtığı apoptoz mekanizmasını inhibe ederek, hücre canlılığında artış neden sağlamıştır.

LDH salınım testi ile bulunan sonuçlar, MTT testi ile benzeşen sonuçlar ortaya koymuştur. Bu sonuçlar Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Cimin üzümü ekstraktının koruyucu ve iyileştirici etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Atıcı ve Çolak 2017; Hermosín-Gutiérrez et al. 2020). Ayrıca üzüm çekirdeği ekstraktının β A agregasyonunu inhibe ettiği, β A üretimini azalttığı ve *in vitro* β A nörotoksitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Wang et al. 2009; Ma et al. 2018).

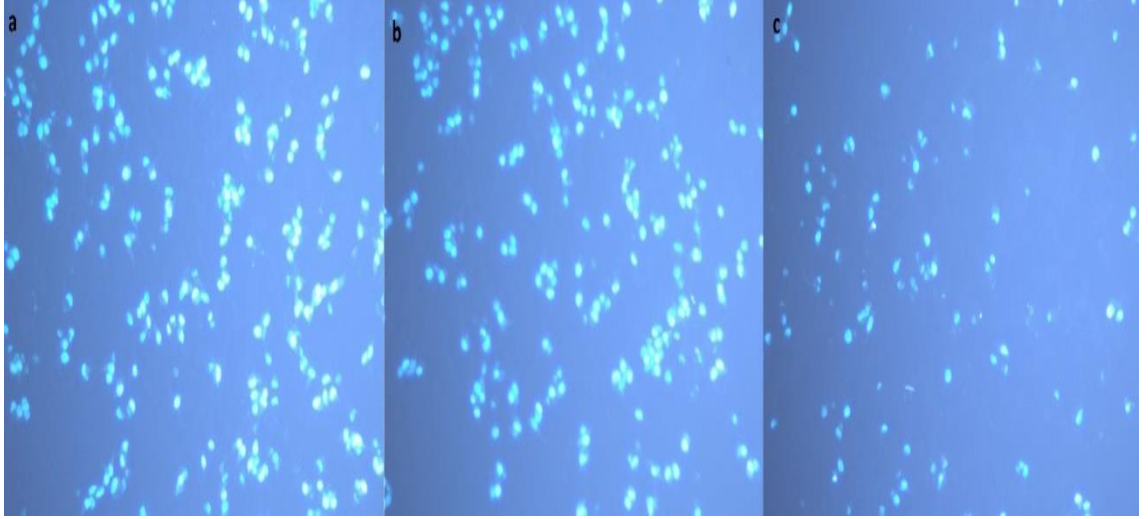


Şekil 4.2. Üzüm çekirdeği ekstresinin (çeşitli seyreltme oranları) 24 saat boyunca 100 uM βA uygulamasına karşı nöroprotektif etkisi. Sembol (*) βA uygulamasına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayı (P < 0.01) temsil etmektedir. (GraphPad Prism 7, Anova: Dunnett'in çoklu karşılaştırma testi değerleri hesaplamak için kullanıldı).

4.3. *In vitro* AH modelinde Üzüm Çekirdeği Ekstraktının Hoechst 33258 Floresan Boyama Sonuçları

Hücre apoptozunu araştırmak için Hoechst 33342 floresan boyama yöntemi uygulanmıştır. Hoechst 33342 nükleik asit bir boya olup DNA'ya bağlandığı zaman DNA'yı işaretleyerek görünür hale getirir.

Bu amaçla, SH-SY5Y hücre hatlarına βA ve Cimim üzümü ekstraktı uygulanmıştır. 24 saat inkübasyonun ardından floresan boyama uygulanarak floresan mikroskopta inceleme yapılmıştır. Floresans mikroskopta çekilen Şekil 4.3'teki görüntülere göre, 24 saat boyunca βA uygulamasının kontrol hücreleriyle kıyaslandığında nükleer fragmentasyon ve piknozise neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca βA toksisitesine karşı Cimim üzümü ekstraktının hücre çekirdeğinde görülen hasarları engellediği gözlemlenmiştir.



Şekil 4.3. Hoechst 33258 kromozom bütünlüğü analizi için floresan boyama sonuçları. a- 24 saat boyunca herhangi bir kimyasal uygulama olmadan hücre kültürü modeli, b- β -Amiloid (100 uM) + Üzüm çekirdeği ekstresi (1/8 seyreltme oranı) 24 saat, ve c- 24 saat boyunca β -Amiloid uygulaması (100 uM).

4.4. *In vitro* AH modelinde Üzüm Çekirdeği Ekstresinin TAC ve TOS Seviyeleri Üzerine Etkileri

Cimin üzümü ekstraktının ve β A ile indüklenmiş *in vitro* AH modelinde TAC ve TOS seviyeleri üzerindeki etkileri Çizelge 4.1’de gösterilmektedir. Sonuçlar cimin üzümü ekstraktının β A toksisitesine karşı TAC seviyesini desteklediğini ortaya çıkarmıştır. TOS seviyesinde ise pozitif kontrol olarak kullanılan hidrojen peroksit (25 μ M) yaklaşık 3,12 kat artışa neden olurken β A ile 2,8 kat artışa neden olmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda β A uygulamasının TAC seviyesinde anlamlı ($p < 0,05$) azalışa ve TOS seviyesinin artışına ($p < 0,05$) yol açtığı göstermiştir. Meydana gelen bu negatif değişimlerin Cimin üzümü ekstraktı sayesinde ile iyileştiği gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çok sayıda çalışma oksidatif stresin yaşlanma ile hücre fonksiyonunda hasara neden olduğunu ve ateroskleroz, artrit ve nörodejeneratif bozukluklar dâhil olmak üzere yaşa bağlı bir dizi bozuklukta rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif strese daha dayanıksız ve savunmasız olan beyin, nöronların bileşenlerinin çoğu (lipidler, proteinler ve nükleik asitler) mitokondriyal disfonksiyon (Federico et al. 2012), ağır metal birikimi (Ayton et al. 2013), enflamasyon (Lee et al. 2010; Candore et al. 2012) ve birikmiş β A (Zhao ve Zhao 2013; Yan et al. 2013) sebeplerle oksidasyona uğrayabilmektedir.

Oksidatif stres, β A birikimi ve tau fosforilasyonunu tetikleyerek sinapsların ve nöronların kaybına sebep olur ve AH'nin ilerlemesine yol açar (Dias-Santagata et al. 2007). Bu ilişkiden dolayı, oksidatif stresin AH'nin önemli bir sebebi olduğunu ve hastalığın iyileştirilmesinde antioksidanların faydalı olabileceğini akla getirmektedir.

Elde edilen bu veriler doğrultusunda Cimin üzümü ekstraktının β A ile indüklenen toksisiteye karşı antioksidatif etki göstererek nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır (Uydu vd 2014; Hermosín-Gutiérrez et al. 2020).

Çizelge 4.1. 24 saatlik 1/8 seyreltmede üzüm çekirdeğinin in vitro uygulanmasından sonra TAC ve TOS seviyeleri (100 μ M β A). Sembol (*) negatif kontrole kıyasla TAC ve TOS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimi ($p < 0.05$) temsil etmektedir.

Uygulama	TAC (mmol Trolox Equiv./l)	TOS (μ mol H2O2 Equiv./l)
Çekirdek eks.+ β A	1,93 \pm 0,15	16,73 \pm 1,56
Sadece β A	1,36 \pm 0,05*	30,63 \pm 1,72*
(-) kontrol	1,82 \pm 0,07	14,56 \pm 0,27
(+) kontrol	2,75 \pm 0,11*	41,23 \pm 1,37*

4.5. In vitro AH Modelinde Üzüm Çekirdeği Ekstresinin AChE Aktivitesi Üzerine Etkisi

β A ve Cimin üzümü ekstraktının β A toksisitesine karşı oluşturduğu AChE aktiviteleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. Deneyde, AChE aktivite değerleri tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldığında deney grupları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Post-hoc analiziyle AChE aktivitesinin β A grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Diğer yandan, Cimin üzümü ekstraktının β A tarafından azalan AChE aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. 24 saat boyunca hücre kültürüne üzüm çekirdeği ekstresi (1/8 seyreltme oranı) uygulamasından sonra asetilkolinesteraz aktivitesi (mu/ml) β A toksisitesine karşı değişimi. Sembol (*), negatif kontrole kıyasla AChE seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkı ($p < 0.05$) temsil etmektedir.

	Asetilkolinesteraz aktivitesi (mu/ml)
	24 h
Üzüm çek.+ β A	492,6 ($\pm 14,2$)
Sadece β A	453,4 ($\pm 6,7$)*
Negatif kontrol	531,2 ($\pm 3,5$)

Alzheimer hastalığında, nöronların ve aksonların kaybıyla asetilkolin seviyesi azalır. Bu nedenle AH tedavisinde asetilkolin düzeyinin artırılması önemlidir. Asetilkolini parçalayan kolinesteraz enzimleri baskılanarak asetilkolin düzeyi yükseltilebilir. AChE ve BChE, aynı gen tarafından kodlanan fakat substrat seçimleri ve bazı katalitik mekanizmalardaki değişiklikler sebebiyle farklı olan enzimlerdir. Çalışmalar, kolinesteraz inhibisyonu nedeniyle asetilkolin seviyelerindeki artışların, AH'nin erken evrelerinde bilinç kaybını iyileştirebileceğini bildirmiştir (Howes et al. 2003; Alkan et al. 2017).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Modern hayat ve teknoloji, yaşantımıza kolaylıklar getirmiştir. Teknolojik aletler bizim yerimize işimizin birçoğunu yaparak zamandan, mekândan ve güçten tasarruf sağlamaktadır. Akıllı telefon, tablet ve bilgisayarlar bizim yerimize bilgileri hafızasına kaydetmekte ve işlerimizi planlamaktadır. Teknolojik hayat bütün bu kolaylıkları sağlarken hareketsiz yaşam, sağlıksız beslenme ve beyin aktivitelerinin azalması gibi bazı sebeplerden dolayı birçok hastalığa da davetiye çıkarmıştır. Son yüzyılın en tehlikeli hastalıklarından biri olduğu düşünülen Alzheimer da bu hastalıklardan yalnızca bir tanesidir ve tedavisi olmamasından dolayı milyarlarca insanı tehdit etmektedir. Hastalığın etiyojisi henüz aydınlatılamamış olmasına rağmen bu nedenlerin hastalığı tetiklediği savunulmaktadır. Özellikle Alzheimer'in beyin fonksiyonlarındaki kayıplar yüzünden oluşması bu ihtimali kuvvetlendirmektedir. Kendini ilk başta basit bir unutkanlık ile gösteren Alzheimer, ilerleyen safhalarda kişinin öz bakımı dahi karşılayamamasına sebep olmaktadır. Günümüzde uygulanan tedaviler ise hastalığın seyrini yavaşlatmak amacı gütmektedir.

Hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmediği için bilim insanları, hastalık için birkaç hipotez üzerinde durmuşlardır (Arslan 2017). Bazı araştırmacılar, beyindeki nöronlar arası iletişimi yavaşlattığını ve hastalığa sebep olduğu düşündükleri amiloid plak birikiminin engellenmesi durumunda hastalığın da ortaya çıkma ihtimalinin de azaldığını göstermek için çalışmalar yapmaktadır. Bitkilerdeki antioksidan, resveratrol (Wang et al. 2014), seskiterpen (Arslan 2017) gibi maddelerin amiloid plakları azalttığı birçok çalışmada ortaya konmuştur.

Erzincan Cimin Üzümlü Ekstraktının Anti-Alzheimer Potansiyelinin Değerlendirilmesi adlı tez çalışmasında, bu çalışmanın sonucu olarak üzüm çekirdeği ekstraktının, in vitro şartlarda Alzheimer benzeri model haline getirilmiş SH-SY5Y hücre hattının hücre yapısının bütünlüğünü, kromozomal yapısını korumayı başardığı ve sitotoksiteyi de anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Üzüm çekirdeği ekstresi nöroprotektif potansiyele sahip olduğu bu çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu araştırmada, üzüm çekirdeği ekstraktı direkt kullanıldığı için

nöroprotektif etkiden sorumlu olan madde bilinmemektedir. Sonraki çalışmalarda üzüm çekirdeğinin içeriğinin belirlenmesi oldukça önemlidir ve her bir maddenin ayrı ayrı analizinin yapılarak nöroprotektif etkiden sorumlu olan bileşiğin tespit edilmesi elzemdir. Dolayısıyla üzüm çekirdeği karakterizasyon çalışması yapılabilir.

Alzheimer'ın kesin tedavisi olmaması nedeniyle, riskleri ve olasılıkları hesaplayarak yapılabilecek en güzel şey hastalıktan mümkün olduğunca korunmaktır. Düzenli beslenme, düzenli egzersiz, düzenli beyin jimnastiği, stresten uzak kalarak kısacası modern hayatın dezavantajları ortadan ne kadar çok ortadan kaldırılırsa; bu hastalığa yakalanmama şansı artar. Hastalığa yakalanmak istemeyen veya her önleme rağmen bu hastalığa yakalananlar için, hastalığın etkilerini en aza indirmek açısından Erzincan Cimin Üzümlü besin takviyesi olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Adalı, A., Yürün, A., Koçer Gümüşel, B. ve Erkekoğlu, P. 2020. Alzheimer hastalığının gelişiminde biyolojik ajanların etkileri. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 44(1), 167-187.
- Adalı, A., Yürün, A., Koçer Gümüşel, B. ve Erkekoğlu, P. 2019. Alzheimer hastalığının gelişiminde kimyasal ajanların olası etkileri. Journal of Literature Pharmacy Sciences 2022, 8(3), 214-24.
- Ağaoğlu, Y.S. 2002. Bilimsel ve uygulamalı bağcılık (Asma fizyolojisi-I). Kavaklıdere eğitim yayınları, Ankara.
- Akman, Ö., Atasever, S., Güçlü, E. ve Gümüş, G. 2011. Alüminyum ve İnsan, 13. Öğrenci Sempozyumları Çalışma Grubu Sunumları, 17-18 Mayıs, Başkent Üniversitesi, Ankara.
- Akyar, İ. ve Akdemir, N. 2009. alzheimer hastalarına bakım verenlerin yaşadıkları güçlükler. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 16(3), 32-49.
- Alkan, S., Özparlak, H., Zengin, G. ve Kaşık, G. 2017. Antioxidant and in vitro some enzyme inhibitory activities of methanolic extract of cultivated Lentinula edodes. The Journal of Fungus, 8(2), 90-98.
- Altın, M. 2006. Alzheimer tipi demans hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik ve anksiyete. Uzmanlık tezi, İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, 69-71, İstanbul.
- Anonim, 2000. Web Sitesi: <https://www.hurriyet.com.tr/gundem/kafa-travmasi-alzheimer-riskini-artiriyor-39192233>, Erişim Tarihi: 1.10.2022.
- Anonim, 2012. Web Sitesi: <https://www.doktormurat.net/makale/889/alzheimer-hastaligi-yeni-gelismeler>, Erişim Tarihi: 10.10.2022.
- Anonim, 2014. Web Sitesi: <https://www.onikibilgi.com/siyah-uzum-suyunun-faydalari/>, Erişim Tarihi: 25.09.2022.
- Anonim, 2017a. Web Sitesi: <https://indigodergisi.com/2017/12/alzheimer-hastalarinaoneriler/>, Erişim Tarihi:09.08.2022.
- Anonim, 2017b. Web Sitesi: <http://www.erzincanilozelidaresi.gov.tr/cimin-uzumu>, Erişim Tarihi: 05.01.2022.
- Apaydın, A. 2005. Sanayiden kaynaklanan toprak kirliliğinin araştırılması: Samsun-Tekkeköy bölgesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Arioğul, S. 2011. Alzheimer Tip Demans'ta Risk Faktörleri, Akademik Geriarti Kongresi, 25-29 Mayıs, Akademik Geriatri Kitabı, 102-105, Antalya.
- Arslan, M. E. 2017. İn vitro alzheimer modelinde farklı seskiterpenlerin nöron koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,101, Erzurum.
- Aslaner, A. ve Salık, M. A. 2018. Potansiyel bir coğrafi işaret: Saruç. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 24(4), 74-84.
- Atıcı, T. ve Çolak, D. 2017. The healing effect of cimin grape against toxic effects of ZnOTiO₂ nanocomposite. Acta Physica Polonica A, 132(3), 919-921.
- Ayton, S., Lei, P. ve Bush, A. I. 2013. Metallostasis in Alzheimer's disease. Free Radical Biololgy and Medicine 62, 76–89.
- Basha, M. R., Wei, W., Bakheet, S. A., Benitez, N., Siddiqi, H. K., Ge, Y. W., Lahiri, D. K ve Zawia, N. H. 2005. The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and β -amyloid in the aging brain. Journal of Neuroscience, 25(4), 823-829.
- Bay Karabulut, A. 2008. Resveratrol ve etkileri. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 28.
- Baykal, B. 2011. Nörodejeneratif mekanizmaların mitokondriyal disfonksiyon hücre modellerinde proteomik yöntemlerle araştırılması. Yüksek lisans tezi, Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı, 96, Kocaeli.
- Bayram, A. ve İğci, M. 2003. Sirtuin genleri ve işlevleri. Fırat Tıp Dergisi, 18(3), 136-140.
- Baysal, A. 1996. Sağlıklı beslenme ve Akdeniz Diyeti. Beslenme ve Diyet Dergisi, 25(1), 21-29.
- Briest, F., Berg, E., Grass, I., Freitag, H., Kaemmerer, D., Lewen, F., Christen, K. ve Grabowski, P. 2015. A novel drug target in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Oncotarget, 6(10), 8185–8199.
- Bobinski, M., De Leon, M. J., Wegiel, J., DeSanti, S., Convit, A., Saint Louis, L.A., Rusinek, H. ve Wisniewski, H.M., 1999. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. Neuroscience, 95(3), 721-725.
- Canbolat, E. ve Yardımcı, H. 2016. Alzheimer hastalığı ve koruyucu besin öğeleri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(2), 139-145.
- Candore, G., Bulati, M., Caruso, C., Castiglia, L., Colonna-Romano, G., Di Bona, D., Duro, G., Lio, D., Matranga, D., Pellicanò, M., Rizzo, G., Scapagnini, G. ve Vasto, S. 2012. Inflammation, cytokines, immune response, apolipoprotein E,

cholesterol, and oxidative stress in Alzheimer disease: Therapeutic Implications. *Rejuvenation Research*, 13(2-3), 301–313.

- Ceyhun Sezgin, A. ve Onur, M. 2017. Kültür mirası düğün yemekleri'nin gastronomi turizmi açısından incelenmesi: Erzincan ili örneği. *Erzincan Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, Ulusal Alternatif Turizmi Kongresi Özel Sayısı (IV)*, 203-214.
- Çelik, H. 2014. Üzümün besin değeri. *Türkiye Tohumcular Birliği Dergisi*, 3(11), 18-21.
- Çelik, F. H. ve Hocoğlu, Ç. 2016. Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66.
- Dias-Santagata, D., Fulga, T. A., Duttaroy, A. ve Feany, M. B. 2007. Oxidative stress mediates tau-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 236–245.
- Ekinci, A. P. 2008. Erzincan üzümünün (*Vitis vinifera* spp., Cimin) farklı dokularına ait ekstraktların antioksidan özelliklerinin *in vitro* incelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 89, Trabzon.
- Ergin, K. ve Yaylalı, A. 2013. Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(3), 115-120.
- Erickson, L. ve Thompson, T. 2005. A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 10(4), 171-182.
- Federico, A., Cardaioli, E., Da Pozzo, P., Formichi, P., Gallus, G. N. ve Radi, E. 2012. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, 322(1-2), 254–262.
- Ford, C.M. 2012. The biochemistry of organic acids in the grape. *The Biochemistry of the Grape Berry*. Gerós, H., Chaves, M.M. ve Delrot, S.(eds), Bentham Science Publishers, 67-88, Australia.
- Genç Şatır, F. 2016. Alzheimer hastalarında tau ve beta-amiloid oluşumuna yol açan gen polimorfizmlerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 74, İstanbul.
- Keskin, N., Gökçen, İ. S., Kunter, B., Cantürk, S ve Karadoğan, B. 2017. Üzüm fitokimyasalları ve türkiye'de yetiştirilen üzüm çeşitleri üzerindeki araştırmalar. *Turkish Journal of Forest Science*, 1(1), 93-111.
- Gharibzadeh, S. ve Hoseini, S. S. 2008. Arsenic exposure may be a risk factor for Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(4), 501-501.
- Glenner; G. G. ve Wong, C. W. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120, 885-90.

- Gözener, B., Kaya, Y. ve Sayılı, M. 2014. Erzincan ili Üzümlü ilçesinde Cimin Üzümü üretimi ve pazarlama durumu. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, (9), 74-80.
- Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H., Gurol E., Kvaloy, J. T. ve Harmanci, H. 2008. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 23(1), 67-76.
- Gül Yazıcı, T. ve Şahin, H. A. 2010. Alzheimer hastalığı. *Klinik Gelişim*, 23(1), 48-52.
- Gülcü, M., Demirci, A. Ş. ve Güner, K. G. 2008. Siyah Üzüm; Zengin Besin İçeriği ve Sağlık Açısından Önemi, Türkiye 10. Gıda Kongresi, 21-23 Mayıs, Atatürk Üniversitesi, Gıda Teknoloji Derneği Yayın No 37, 179-182, Erzurum.
- Hermosín-Gutiérrez, I., Gómez-Alonso, S., Pérez-Navarro, J., Kurt, A., Colak, N., Akpınar, E., Hayirlioglu Ayaz, S. ve Ayaz, F. A. 2020. Vitis vinifera Turkish grape cultivar Karaerik. Part I: anthocyanin composition, and identification of a newly found anthocyanin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(3), 1301-1310.
- Howes, M. J. R., Perry, N. S. ve Houghton, P. J. 2003. Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy Research*, 17(1), 1-18.
- Howitz, K. T., Bitterman, K. J., Cohen, H. Y., Lamming, D. W., Lavu, S., Wood, J. G., Zipkin, R. E., Chung, P., Kisielewski, A., Zhang, L., Scherer, B. ve Sinclair, D. A. 2003. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 425(6954), 191-6.
- Karadoğan, B., Keskin, N., Kunter, B., Oğuz, D. ve Kalkan, N. 2018. Karaerik (Cimin) klonlarının toplam fenolik ve antioksidan içerikleri bakımından karşılaştırılması. *Bahçe, Bağcılık Sempozyumu Özel Sayı*, 117-120.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. 2015. Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Türk Tarım Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(5), 226-234.
- Keskin, N., Noyan, T. ve Kunter, B. 2009. Resveratrol ile üzümde gelen sağlık. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 29(5), 1273-1279.
- Kim, S. H., Kang, S. H. ve Kang, B. S. 2016. Therapeutic effects of dihydroartemisinin and transferrin against glioblastoma. *Nutrition Research and Practice*, 10(4), 393-97.
- Kunter, B., Cantürk, S. ve Keskin, N. 2013. Üzüm tanesinin histokimyasal yapısı. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 17-24.
- Lee, Y. J., Han, S. B., Nam, S. Y., Oh, K. W. ve Hong, J. T. 2010. Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives Pharmaval Research*, 33(10), 1539-1556.

- Lian, Q., Nie, Y., Zhang, X., Tan, B., Cao, H., Chen, W., Gao, W., Chen, J., Liang, Z., Lai, H., Huang, S., Xu, Y., Jiang, W. ve Huang, P. 2016. Effects of grape seed proanthocyanidin on Alzheimer's disease in vitro and in vivo. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(3), 1681-1692.
- Liu, P., Kemper, L. J., Wang, J., Zahs, K. R., Ashe, K. H. ve Pasinetti, G. M. 2011. Grape Seed Polyphenolic Extract Specifically Decreases A β *56 in the Brains of Tg2576 Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(4), 657-666.
- Loureiro, J. A., Andrade, S., Duarte, A., Nev, A. R., Queiroz, J. F., Nunes, C., Sevin, E., Fenart, L., Gosselet, F., Coelho, M. A. N. ve Pereira, M. C. 2017. Resveratrol and grape extract-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*, 22(2), 277.
- Ma, J., Gao, S. S., Yang, H. J., Wang, M., Cheng, B. F., Feng, Z. W. ve Wang, L. 2018. Neuroprotective effects of proanthocyanidins, natural flavonoids derived from plants, on rotenone-induced oxidative stress and apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 369.
- Marambaud, P., Zhao, H. ve Davies, P. 2005. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease Amyloid- β peptides. *Journal of Biological Chemistry*, 280(45), 37377-37382.
- Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B. L. ve Beyreuther, K. 1985. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(12), 4245-4249.
- McLachlan, C. D., Krishnan, B., Krishnan, S. S., Dalton, A. J. ve Steele, J. C. 1989. Aluminium and calcium in soil and food from Guam, Palau and Jamaica: implications for al and parkinsonism-dementia syndromes of Guam. *Brain*, 112, 45-53.
- Moussa, C., Hebron, M., Huang, X., Ahn, J., Rissman, R. A., Aisen, P. S. ve Turner, R. S. 2017. Resveratrol regulates neuro- inflammation and induce adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1-10.
- Muhsiroğlu, Ö. 2017. Flavonoller, kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıklar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 45(2), 178-184.
- Okcu, M., Tozlu, E., Kumlay, A. M. ve Pehlivan, M. 2009. The effects of heavy metals on plants. *Alinteri Zirai Bilimler Dergisi*, 17, 14-26.
- Özbolat, G. ve Tuli, A. 2016. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502-521.
- Özdemir Tozlu, Ö. 2018. Bazı özel diyet uygulamalarının deneysel alzheimer modelinde anti-alzheimer potansiyellerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 86, Erzurum.

- Özkan, M. 2019. 1435 adet yerli üzüm çeşidi milli koleksiyon bağı'nda. Türk Tarım Orman Dergisi, (255), 20-21.
- Özpak, L., Pazarbaşı, A. ve Keser, N. 2017. Alzheimer hastalığının genetiği ve epigenetiği. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 26(1), 34-49
- Özpınar, H., Özpınar, N. ve Karakuş, S. 2017. The effects of Erzincan grape (*Vitis vinifera* spp., Cimin) and benzothiazol on a *Caenorhabditis elegans* organism model. Pharmacogn Magazine, 13(Suppl 2), 380–384.
- Öztürk, G. B. ve Karan, M. A. 2009. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. Klinik Gelişim, 22(3), 36-45.
- Pasinetti, G. M., Wang, J., Ho, L., Zhao, W. ve Dubner, L. 2015. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1202-1208.
- Patır, D. Ç. ve Akar, H. 2018. Mesleki maruziyet nedeni ile alüminyum intoksikasyonu olan olguda polinöropati ve Alzheimer hastaları. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi, 4(4), 191 - 193.
- Payami, H., Zareparsı, S., Montee, K. R., Sexton, G. J., Kaye, J. A., Bird, T. D., Yu, C. E., Wijsman, E. M., Heston, L. L., Litt, M. ve Schellenberg, G. D. 1996. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *American Journal of Human Genetics*, 58(4), 803-811.
- Pigatto, P. D., Costa, A. ve Guzzi, G. 2018. Are mercury and Alzheimer's disease linked. *Science of The Total Environment*, 613, 1579-1580.
- Porquet, D., Casadesús, G., Bayod, S., Vicente, A., Canudas, A. M., Vilaplana, J., Pelegrí, C., Sanfeliu, C., Camins, A., Pallàs, M. ve Jaume del Valle, J. 2013. Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age*, 35(5), 1851–1865.
- Savory, J., Ghribi, O., Forbes, M. S. ve Herman, M. M. 2001. Aluminium and neuronal cell injury: InterRelationships between Neurofilamentous Arrays and Apoptosis. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2001(87), 15-9.
- Squitti, R. ve Polimanti, R. 2013. Copper phenotype in Alzheimer's disease: dissecting the pathway. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 2(2), 46.
- Stoppelkamp, S., Bell, H. S., Palacios-Filardo, J., Shewan, D. A., Riedel, G. ve Platt, B. 2011. In vitro modelling of Alzheimer's disease: Degeneration and cell death induced by viral delivery of amyloid and tau. *Experimental Neurology*, 229(2), 226-237.

- Sucu, M., Karadere, A. ve Toprak, N. 2001. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 29(3), 181-190.
- Tanrıdağ, O. 2013. Alzheimer hastalığında merak edilenler. Üsküdar Üniversitesi yayımları, 57, İstanbul.
- Temel, İ. ve Özerol, E. 2002. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 9(2), 149-157.
- Türkez, H., Arslan, M. E., Stefano, A. D., Cacciatore, I. ve Mardinoğlu, A. 2020. Nonpharmacological treatment options for Alzheimer's disease: from animal testing to clinical studies. *Turkish Journal of Zoology*, 44(2), 1911-32.
- Türkseven, Ç. H. 2014. Alzheimer hastalarında beyin ve iskelet kas hücrelerinde amiloid beta toksisitesi üzerine Huperzin-A'nın etkileri. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 171, Biyofizik Ana Bilim Dalı Mersin.
- Uncu, G., Özözen Ayas, Z., Balcı, C. ve Özbabalık, D. 2021. Alzheimer's disease awareness: A Cross Sectional View from Eskişehir. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 43(5), 529-535.
- Uriah, L., Dungrit, C ve Rhoda, G. 2014. Locally made utensils as potential sources of heavy metals contamination of water: a case study of some pots made in Nigeria. *American Journal of Environmental Protection*, 3(6-2), 35-41.
- Uydu, H. A., Ekinci, A. P., Atak, M. ve Demir, A. 2014. Protective roles of Cimin grape tissues on oxidative stress markers in the cellular system model. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44(1), 42-49.
- Wang, J., Bi, W., Cheng, A., Freire, D., Vempati, P., Zhao, W., Gong, B., Janle, E. M., Chen, T. Y., Ferruzzi, M. G., Schmeidler, J., Ho, L. ve Pasinetti, G. M. 2014. Targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols for the treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 42.
- Wang, J., Santa-Maria, I., Ho, L., Ksiezak-Reding, H., Ono, K., Teplow, D. B. ve Pasinetti, G. M. 2010. Grape derived polyphenols attenuate tau neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(2), 653-661.
- Wang, J., Ho, L., Zhao, W., Ono, K., Rosensweig, C., Chen, L., Humala, N., Teplow, D. B. ve Pasinetti, G. M. 2008. Grape-derived polyphenolics prevent A β oligomerization and attenuate cognitive deterioration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 28(25), 6388-6392.
- Wang, Y. J., Thomas, P., Zhong, J. H., Bi, F. F., Kosaraju, S., Pollard, A., Fenech, M. ve Zhou, X. F. 2009. Consumption of grape seed extract prevents Amyloid- β Deposition and Attenuates Inflammation in Brain of an Alzheimer's Disease Mouse. *Neurotoxicity Research*, 15(1), 3-14.

- Weiner, M. W., Friedl, K. E., Pacifico, A., Chapman, J. C., Jaffee, M. S., Little, D. M., Manley, G. T., McKee, A., Petersen, R. C., Pitman, R. K., Yaffe, K., Zetterberg, H., Obana, R., Bain, L. J. ve Carrillon, M. C. 2013. Military risk factors for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), 445-451.
- Vilatela, M. E. A., López-López, M. ve Yescas-Gómez, P. 2012. Genetics of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 622-631.
- Wisniewski, H. M., Sturman, J. A. ve Shek, J. W. 1980. Aluminum chloride induced neurofibrillary changes in the developing rabbit a chronic animal model. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 8(5), 479-490.
- Xia, E. Q., Deng, G. F., Guo, Y. J. ve Li, H. B. 2010. Biological activities of polyphenols from grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(2), 622-646.
- Yan, M., H, Wang, X. ve Zhu, X. 2013. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 90-101.
- Yavuz Balam, B. ve Arıoğlu, S. 2008. Yaşlıda demans, risk faktörleri ve tedavisi. *İç Hastalıkları Dergisi*, 15(1), 14-23.
- Yazılan, S. 2010. Dilovası organize sanayi bölgesi (Gebze-Kocaeli)'ndeki ağır metal kirliliğinin bitkiler üzerindeki etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 90, Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yürükoğlu, A. 2011. Stobadin ve resveratrolün yaşlı tavşan beyin hasarına etkisi. Doktora tezi, Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 74, Şanlıurfa.
- Zhao, Y. ve Zhao, B. 2013. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013(Special Issue) <https://doi.org/10.1155/2013/316523>.