



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**RİZE İLİNDE YETİŞTİRİLEN İZABELLA ÜZÜMÜNÜN (*Vitis
labrusca* L.) ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN VE
PANKREATİK LİPAZ İNHİBİSYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Beyza MORAL

**Danışman
Doç. Dr. Ayşegül SÜMER**

**RİZE
2025**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında, Doç. Dr. Ayşegül SÜMER danışmanlığında, Beyza MORAL tarafından hazırlanan *Rize İlinde Yetiştirilen İzabella Üzümünün (Vitis labrusca L.) Antioksidan Özelliklerinin ve Pankreatik Lipaz İnhibisyonu Üzerine Etkisinin İncelenmesi* adlı bu tez çalışması, 18/08/2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/~~oy çokluğuyla~~ başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Ünvanı, Adı SOYADI

İmza

Başkan

:

Prof. Dr. Adnan YILMAZ

Üye

:

Doç. Dr. Ayşegül SÜMER

Üye

:

Prof. Dr. Ahmet MENTEŞE

ETİK BEYAN

Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Rize İlinde Yetiştirilen İzabella Üzümünün (*Vitis labrusca* L.) Antioksidan Özelliklerinin ve Pankreatik Lipaz İnhibisyonu Üzerine Etkisinin İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

18/08/2025

Beyza MORAL

ÖN SÖZ

Bu tezde, İzabella üzümünün (*Vitis labrusca* L.) antioksidan özellikleri ile pankreatik lipaz inhibisyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışma, obezite ve ona eşlik eden hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde doğal besin kaynaklarının lipaz inhibisyonu yoluyla potansiyel bir anti-obezite ajanı olabileceğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Yüksek lisans eğitim sürecim boyunca ve tez çalışmasının her aşamasında bilgi, deneyim ve desteğiyle beni yönlendiren değerli danışmanım Doç. Dr. Ayşegül SÜMER'e; eğitim sürecimde değerli bilgileriyle bana yardımcı olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Adnan YILMAZ, Prof. Dr. Hülya KILIÇ, Prof. Dr. Yusuf TUTAR, Doç. Dr. Medeni ARPA, Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAĞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Araştırma sürecinde katkı sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Özlem SARAL ve Prof. Dr. Özlem FAİZ'e teşekkür ederim.

Bu süreçte her daim yanımda bulunan aileme ve arkadaşlarıma gönülden teşekkür ediyorum.

Beyza MORAL
RİZE/2025

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	II
ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLolar LİSTESİ	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1. İzabella Üzümü (<i>Vitis labrusca</i> L.)	4
1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	5
1.2.1. Serbest Radikaller.....	5
1.2.2. Antioksidanlar	8
1.3. Fenolik Bileşikler	12
1.3.1. Fenolik Bileşiklerin Sınıflandırılması	13
1.3.1.1. Flavonoid Olmayan Fenolik Bileşikler.....	13
1.3.1.2. Flavonoidler	16
1.4. Obezite	17
1.4.1. Obezitenin Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	21
1.4.1.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi	21
1.4.1.2. Egzersiz Tedavisi	22
1.4.1.3. Davranış Değişikliği Tedavisi	22
1.4.1.4. Cerrahi Tedavi	22
1.4.1.5. İlaç Tedavisi	23
1.4.1.5.1. Orlistat.....	25
1.4.1.5.2. Orlistat Sağlık Üzerine Etkileri.....	25
2. MATERYAL VE METOT.....	27
2.1. Materyal	27

2.2. Metot	29
2.2.1. İzabella Üzümünün (<i>Vitis labrusca</i> L.) Toplanması ve Saklanması.....	30
2.2.2. Ekstraktların Hazırlanması	30
2.2.3. Folin-Ciocalteu Ayırıcı (FCR) ile Toplam Fenolik Madde Miktarı Analizi	31
2.2.4. Toplam Flavonoid Madde Miktarı.....	32
2.2.5. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) Radikal Süpürme Testi	33
2.2.6. CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) Ölçüm Yöntemi	35
2.2.7. Demir İyon İndirgeyici Antioksidan Güç (FRAP) Yöntemi	36
2.2.8. HPLC-DAD (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizisi Dedektörü) Analizi ile Fenolik Bileşiklerin Tanımlanması ve Miktarlarının Belirlenmesi.....	38
2.2.9. Pankreatik Lipaz İnhibisyon Analizi	40
2.3. İstatistiksel Analiz	41
3. BULGULAR.....	42
3.1. Folin-Ciocalteu Ayırıcı (FCR) ile Toplam Fenolik Madde Miktarı Analizi Sonuçları	42
3.2. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) Radikal Süpürme Testi Sonuçları.....	43
3.3. Toplam Flavonoid Madde Miktarı Sonuçları	43
3.4. Demir (III) İyon İndirgeyici/Antioksidan Güç (FRAP) Yöntemi Sonuçları ..	44
3.5. CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) Yöntemi Sonuçları	45
3.6. HPLC-DAD (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizisi Dedektörü) Analizi Sonuçları.....	46
3.7. Pankreatik Lipaz İnhibisyon Analizi Sonuçları.....	47
4. TARTIŞMA.....	50
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
5.1. Sonuç.....	58
5.2. Öneriler	58
KAYNAKÇA	60

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya
Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Doç. Dr. Ayşegül SÜMER
Hazırlayan : Beyza MORAL
Yıl : 2025
Sayfa Sayısı : 70

ÖZET

RİZE İLİNDE YETİŞTİRİLEN İZABELLA ÜZÜMÜNÜN (*Vitis labrusca* L.) ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN VE PANKREATİK LİPAZ İNHİBİSYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada, Rize ilinde yetiştirilen İzabella üzümünün (*Vitis labrusca* L.) antioksidan özellikleri ve pankreatik lipaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Literatürde, üzümün fenolik bileşikler açısından zengin içeriği sayesinde güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu; ayrıca obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Özellikle pankreatik lipazın inhibisyonu, diyet kaynaklı yağ emilimini azaltarak obezitenin tedavisinde hedeflenen başlıca enzimatik mekanizmalardan biri olarak öne çıkmaktadır. Bu kapsamda, Rize ili Köprülü köyünden toplanan üzüm örneklerinde toplam fenolik ve flavonoid madde miktarları belirlenmiş; DPPH radikal süpürme aktivitesi, bakır (II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite (CUPRAC) yöntemi ve demir (III) iyon indirgeyici antioksidan güç (FRAP) yöntemleriyle antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca yüksek performanslı sıvı kromatografisi-diyot dizisi dedektörü (HPLC-DAD) analizi ile fenolik bileşiklerin tanımlanması yapılmış ve gallik asit, protokatekuik asit ile kateşin başlıca bileşenler olarak saptanmıştır. Pankreatik lipaz inhibisyonu modifiye Kurihara yöntemi ile incelenmiş ve sonuçlar, obezite tedavisinde güçlü bir enzim inhibitörü olarak kullanılan orlistat ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular, İzabella üzümünün yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğunu ve doza bağımlı olarak pankreatik lipaz üzerinde anlamlı düzeyde inhibisyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Orlistat kadar güçlü bir etki sergilememekle birlikte, doğal bir kaynak olarak destekleyici anti-obezite tedavilerinde potansiyel bir aday olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Vitis labrusca* L., Antioksidan, Obezite, Pankreatik Lipaz, Orlistat

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Medical Biochemistry

Thesis Type : Master Thesis

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Ayşegül SÜMER

Author : Beyza MORAL

Year : 2025

Pages : 70

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES AND THE EFFECT ON PANCREATIC LIPASE INHIBITION OF ISABELLA GRAPE (*Vitis labrusca* L.) GROWN IN RİZE PROVINCE

In this study, the antioxidant properties and inhibitory effects on pancreatic lipase of Isabella grape (*Vitis labrusca* L.) grown in Rize province were investigated. According to the literature, grapes are rich in phenolic compounds and exhibit strong antioxidant and antiinflammatory effects, while also playing an important role in the prevention of obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. In particular, the inhibition of pancreatic lipase is considered one of the major enzymatic mechanisms targeted in obesity treatment by reducing dietary fat absorption. Within this context, grape samples collected from Köprülü village in Rize were analyzed for total phenolic and flavonoid contents, while antioxidant capacity was evaluated using DPPH radical scavenging activity, cupric ion reducing antioxidant capacity (CUPRAC) method, and ferric reducing antioxidant power (FRAP) method assays. Phenolic compounds were further identified by high-performance liquid chromatography–diode array detector (HPLC-DAD) analysis, which revealed gallic acid, protocatechuic acid, and catechin as the major constituents. Pancreatic lipase inhibition was assessed using a modified Kurihara method, and the results were compared with orlistat, a potent enzyme inhibitor used in the treatment of obesity. The findings demonstrated that Isabella grapes possess high antioxidant capacity and exert significant, dose-dependent inhibition of pancreatic lipase. Although the inhibitory effect was not as strong as that of orlistat, Isabella grapes showed notable bioactivity and may serve as a promising supportive option in anti-obesity therapy.

Keywords: *Vitis labrusca* L., Antioxidant, Obesity, Pancreatic Lipase, Orlistat

KISALTMALAR

AGRP	:	Agouti ilişkili peptid
BKİ	:	Beden kitle indeksi
BPD	:	Biliopankreatik diversiyon
BPD-DS	:	Biliopankreatik diversiyon-duodenal switch
CAT	:	Katalaz
Cu	:	Bakır
dk	:	Dakika
DNA	:	Deoksiriboz nükleik asit
DPPH	:	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EMA	:	Avrupa İlaç Ajansı
EtOH	:	Etanol
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Fe	:	Demir
FeCl ₃	:	Demir (III) klorür
FeSO ₄	:	Fe (II) sülfat
g	:	Gram
GAE	:	Gallik asit
GLP-1	:	Glukagon benzeri peptid-1
GLUT-2	:	Glukoz taşıyıcı 2
GLUT-4	:	Glukoz taşıyıcı 4
GSH-Px	:	Glutasyon peroksidaz
GSH-R	:	Glutasyon redüktaz
HCl	:	Hidroklorik asit
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
H ₂ O	:	Su
H ₂ O ₂	:	Hidrojen peroksit
IC ₅₀	:	%50 inhibitör konsantrasyonu
JIB	:	Jejunioileal bypass
Ka	:	Kuru ağırlık
L	:	Litre

LAGB	:	Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant
LGS	:	Laparoskopik sleeve gastrektomi
LOOH	:	Lipid peroksit
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
M	:	Molar
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
MS	:	Metabolik sendrom
MeOH	:	Metanol
Mg	:	Magnezyum
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
mM	:	Milimolar
N	:	Normal
NaCl	:	Sodyum klorür
Na ₂ CO ₃	:	Sodyum karbonat
NADP	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
Nc	:	Neokuproin
NH ₄	:	Amonyum
NO•	:	Nitrik oksit radikali
NOS	:	Nitrik oksit sentaz
NO ⁻	:	Nitrozil anyonu
NO ⁺	:	Nitrozil katyonu
NOO•	:	Azot dioksit radikali
nm	:	Nanometre
NPY	:	Nöropeptid Y
O ₂	:	Oksijen
¹ O ₂	:	Singlet oksijen
O ₂ • ⁻	:	Süperoksit radikali
OH	:	Hidroksil
ONOO ⁻	:	Peroksinitrit
PCOS	:	Polikistik over sendromu
PPL	:	Pankreatik lipaz

ppm	:	Milyonda bir
PI3K-Akt	:	Fosfatidilinositol 3-kinaz/ Protein kinaz B
QUE	:	Kuersetin
RAAS	:	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RNS	:	Reaktif nitrojen türleri
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
rpm	:	Revolutions per minute
RS•	:	Tiyil radikali
RSO•	:	Sülfenil
RSO ₂ •	:	Tiyil peroksil
RSS	:	Reaktif kükürt türleri
RYGB	:	Roux en Y gastrik bypass
SAT	:	Subkutan adipoz doku
SNS	:	Sempatik sinir sistemi
SOD	:	Süperoksit dismutaz
TAK	:	Toplam antioksidan kapasite
TEAK	:	Troloks eşdeğeri
TF	:	Toplam flavonoid
TP	:	Toplam fenolik
VAT	:	Visseral adipoz doku
vb.	:	Ve benzeri, ve benzerleri, ve bunun gibi
vd.	:	Ve devamı, diğerleri
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
µL	:	Mikrolitre
µM	:	Mikromolar
µmol	:	Mikromol
°C	:	Santigrat derece
%	:	Yüzde

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan cihazlar ve malzemeler	27
Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasallar	27
Tablo 3. Çalışmada kullanılan çözeltiler ve hazırlanışı.....	28
Tablo 4. Toplam fenolik madde miktarı analizinde gerçekleştirilen işlemler	32
Tablo 5. Toplam flavonoid madde miktarı analizi için gerçekleştirilen işlemler	33
Tablo 6. DPPH radikal süpürme testinde gerçekleştirilen işlemler.....	35
Tablo 7. CUPRAC yönteminde gerçekleştirilen işlemler	36
Tablo 8. FRAP yönteminde gerçekleştirilen işlemler.....	38
Tablo 9. Fenolik bileşen standartları-alıkonma zamanları	39
Tablo 10. Toplam fenolik madde miktarı analizi sonuçları.....	42
Tablo 11. Toplam flavonoid madde miktarı analiz sonuçları	44
Tablo 12. FRAP yöntemi analiz sonuçları.....	45
Tablo 13. CUPRAC analizi sonuçları	46
Tablo 14. <i>Vitis labrusca</i> L.'nin belirlenen fenolik bileşen standartları	46
Tablo 15. Fenolik bileşen madde miktarları.....	47
Tablo 16. <i>Vitis labrusca</i> L. ve Orlistatin IC ₅₀ değerleri.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Besin piramidi	1
Şekil 2. <i>Vitis labrusca</i> L. (İzabella Üzümü)	4
Şekil 3. Üzüm (<i>Vitis</i> sp.)	5
Şekil 4. Serbest radikal yapısı.....	6
Şekil 5. Serbest radikal kaynakları	7
Şekil 6. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması.....	13
Şekil 7. Resveratrolün yapısı	15
Şekil 8. Pankreatik lipaz inhibisyonu ve etkisi.....	25
Şekil 9. <i>Vitis labrusca</i> L. kurutma aşamaları	30
Şekil 10. Ekstraktların hazırlanma aşamaları	31
Şekil 11. Folin-Ciocalteu ayırıcı ile toplam fenolik madde tayini aşamaları.....	32
Şekil 12. DPPH radikalinin kimyasal yapısı	33
Şekil 13. DPPH radikal süpürme testi	34
Şekil 14. CUPRAC reaktifinin indirgenmesi.....	35
Şekil 15. CUPRAC yöntemi	36
Şekil 16. FRAP testi indirgenme reaksiyonu.....	37
Şekil 17. FRAP yöntemi	37
Şekil 18. Standartlara ait kromatogram (280 nm)	39
Şekil 19. Standartlara ait kromatogram (315 nm)	39
Şekil 20. Gallik asit standart grafiği	42
Şekil 21. DPPH radikal süpürme testi sonuçları.....	43
Şekil 22. Kuersetin standart grafiği	44
Şekil 23. FeSO ₄ standart eğri grafiği	45
Şekil 24. Troloks standart eğri grafiği	46
Şekil 25. <i>Vitis labrusca</i> L.'nin analiz sonucunda belirlenen fenolik bileşenlerin kromatogramları (280 nm).....	47
Şekil 26. Orlistatin pankreatik lipaz inhibisyonu	48
Şekil 27. <i>Vitis labrusca</i> L.'nin pankreatik lipaz inhibisyonu.....	49

GİRİŞ

Vücudun ihtiyaç duyduğu besin öğelerinin yiyecekler yoluyla alınması, sindirilmesi, emilimi ve metabolize edilmesi gibi aşamaları içeren bir süreç olarak tanımlanan beslenme, sağlıklı yaşam açısından önemli bir unsurdur (Nicoli vd., 1999; Tüfekçi Alphan, 2014). Bireylerin sağlıklı bir yaşam sürdürmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinin desteklenmesi açısından yeterli ve dengeli beslenme önemlidir ve bireyin yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite durumuna göre makro besin öğeleri (karbohidrat, protein, yağ) ile mikro besin öğelerinin (vitamin ve mineral vb.) yeterli düzeyde alınması, vücut tarafından etkin bir biçimde kullanılması olarak ifade edilmektedir (TÜBER, 2022; Cena & Calder, 2020; Toprak vd., 2002).



Şekil 1. Besin piramidi (HSGM, 2023)

Sağlıklı beslenme alışkanlığının kazanımı amacıyla, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bireyin aldığı enerji (kalori) miktarı ile harcadığı enerji miktarının dengeli olması gerektiğini, doymuş ve trans yağ tüketiminin sınırlandırılmasını yerine doymamış yağ tüketiminin tercih edilmesini, meyve ve sebze tüketiminin artırılmasını, şeker ve tuz alımının kısıtlanmasını önermektedir (WHO, 2020; Cena & Calder, 2020). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, meyve ve sebzeler yönüyle zengin diyetlerin pek çok hastalık riskini azaltabildiğini ortaya koymaktadır (Nicoli vd., 1999; Lutz vd., 2012). Bu sebeple toplumda meyve ve sebze tüketimi

teşvik edilmeli; 10 yaş üzeri çocuklar ve yetişkinlerde günde en az 5 porsiyon (en az 400 g/gün), küçük çocuklarda ise günde 250-300 g olmalıdır (WHO, 2020; TÜBER, 2022).

Yeterli düzeyde meyve ve sebze tüketiminin, büyüme ve gelişme, bağışıklık sistemini güçlendirme, diş ve diş eti sağlığı koruma, kas ve kemik sağlığını iyileştirme gibi pek çok yararlı etkisi bulunurken, obezite ve kronik hastalıkların (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon vb.) oluşma riskini de azaltıcı etkileri bulunmaktadır (TÜBER, 2022; Aksoydan, 2012; Ceyhun Sezgin, 2014). Meyve ve sebzeler, enerji sağlamanın yanında, vitaminler (folik asit, beta karoten, E ve C vitamini vb.), mineraller (kalsiyum, demir, magnezyum vb.), posa (lif) ve polifenoller gibi antioksidan özelliği bulunan bileşenler bakımından zengin içeriğe sahip olmasıyla da sağlıklı beslenmede önemli bir yer tutmaktadır (TÜBER, 2022; Tanyeri, 2023). Antioksidanlar açısından zengin beslenmenin, kronik hastalıkların oluşumuna neden olan serbest radikallerin yol açtığı oksidatif strese karşı da korucu etki yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir (Koca vd., 2021; Toaldo vd., 2015).

Üzüm, antioksidan bileşenler bakımından en yüksek içeriğe sahip meyvelerden biridir (Toaldo vd., 2015; V'elez vd., 2023). Coğrafi konumu itibarıyla ülkemizde, pek çok endemik üzüm türleri bulunmaktadır. *Vitis labrusca* L. dünyada yaygın olarak yetiştirilen kokulu bir üzüm çeşididir ve ülkemizde Karadeniz bölgesi boyunca, özellikle Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yetiştirilmektedir (Tahmaz vd. 2022).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, doğal ilaç ve bileşen-besin kaynaklarının kilo kaybı etkilerinin bulunduğunu göstermiştir. Artan kanıtlar, anti-obezitik ajanların araştırılmasına ilgiyi arttırmaktadır. Doğal kaynaklar, obezitenin tedavisinde iyi güvenlik profili sunma, pankreatik lipazın inhibisyonunda yüksek etki sağlama, yüksek gastrointestinal maruziyetin yanında dolaşım sisteminde son derece düşük maruziyetler gibi yapısal avantajlar sağlamaktadır (Hou vd., 2022). Doğal besin kaynaklarının sağlığı iyileştirmedeki önemi göz önüne alındığında, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde bitkisel kaynakların (meyveler), etkisinin belirlenmesi de önemlidir.

Bu çalışmada, Türkiye'de Doğu Karadeniz Bölgesinin Rize ilinde yetişen ve halk arasında "Kokulu Üzüm" olarak bilinen İzabella üzümünün (*Vitis labrusca* L.) antioksidan özellikleri ve pankreatik lipaz inhibisyonu üzerine etkisinin incelenmesi

amaçlanmaktadır. Rize iline ait *Vitis labrusca* L. meyvesinin çeşitli bölümleri (kabuk, etli kısım, çekirdek) ile ilgili antioksidan özellikleri açısından yapılmış birçok çalışma bulunmakta fakat pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Pankreatik lipaz inhibisyonunun, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu bilindiğinden, doğal besin kaynakları aracılığıyla bu etkinin gerçekleştirilebileceği, *Vitis labrusca* L. meyvesinin pankreatik lipaz inhibisyonu üzerine etkisinin araştırılarak anti-obezite faktörü olabileceği amaçlanmaktadır. Ayrıca yörede meyvenin tüketim şeklini de ele alacak olursak, meyvenin kabuk kısmının tüketiminin genellikle tercih edilmediği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda üzüm kabuğunun meyvenin diğer kısımlarına göre daha fazla fenolik bileşen içerdiği görülmekte (Koca vd., 2021), çalışmada meyvenin bütün şekliyle tüketiminin daha fazla yarar sağlayacağı vurgulanmaktadır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. İzabella Üzümü (*Vitis labrusca* L.)

Üzüm (*Vitis* sp.), dünyada yaygın olarak yetiştirilen meyvelerden biridir (Koca vd., 2021). Ülkemizde sofralık, kurutmalık, şaraplık üzüm yetiştiriciliği yapılmaktadır. TÜİK verilerine göre 2024 yılında %53'ü sofralık, %36'sı kurutmalık ve %11 şaraplık olmak üzere toplam 3 468 000 ton üzüm üretimi yapılmıştır (TÜİK, 2024).

Coğrafi konumu itibarıyla ülkemizde, pek çok endemik üzüm türleri bulunmaktadır. Ülkemizle birlikte ABD, İngiltere, Brezilya, Kanada, Japonya gibi ülkelerde doğal olarak yetişmekte olan *Vitis labrusca* L., kokulu bir üzüm çeşididir ve ülkemizde Karadeniz bölgesi boyunca, özellikle Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yetiştirilmektedir (Tahmaz vd., 2022; Çelik, 2004).

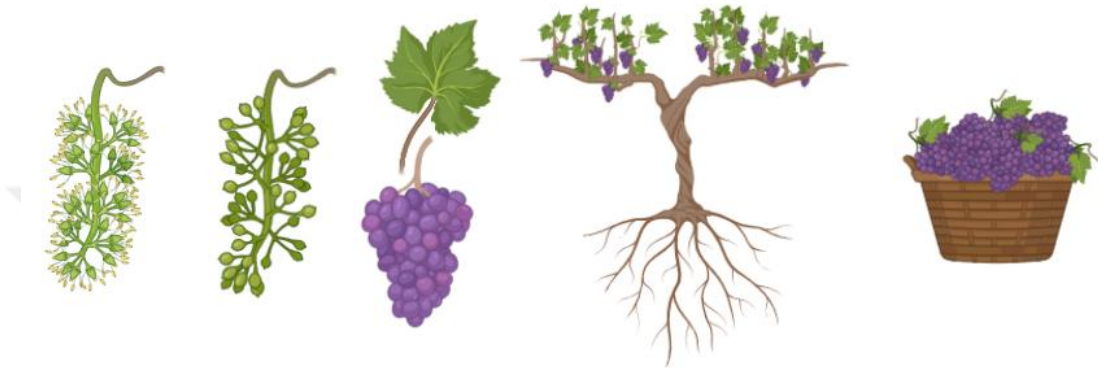
İzabella, kokulu üzüm, çilek üzümü, siyah üzüm, Amerikan üzümü vb. isimlendirmelerle de ifade edilen *Vitis labrusca* L., özel bir aromaya sahip, kalın kabuklu, çekirdekli ve kabuğu et kısmından kolay ayrılan üzüm çeşididir. Ilıman iklim kuşağında yetişen *Vitis labrusca* L.'nin çiçek açma zamanı Mayıs-Haziran ayları arasında iken olgunlaşma zamanı ise Ağustos-Ekim ayları arasındadır. Olgunlaşan üzüm taneleri kahverengi-mor arasında bir renge sahiptir (Çelik, 2004). Şekil 2'de *Vitis labrusca* L. gösterilmektedir (Rize Ziraat Odası, 2015).



Şekil 2. *Vitis labrusca* L. (İzabella Üzümü)

Üzüm, insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri bulunan fenolik bileşikler açısından zengin bir meyvedir. Fenolik bileşiklerin çeşidi ve yoğunluğu üzümün

türüne, farklı kısımlarına (kabuk, etli kısım, çekirdek) göre değişkenlik göstermektedir. İçerdiği fenolik bileşiklere; hidroksibenzoik asitler (gallik asit, şiringik, vanilik ve ferulik asit), hidroksisinamik asitler (kafeik, kumarik asit), stilbenler (resveratrol), antosiyaninler, flavanoller (kateşin, epikateşin), flavonoller (kürsetin, kaempferol, mirisetin) örnek verilebilir (Lutz vd., 2012).



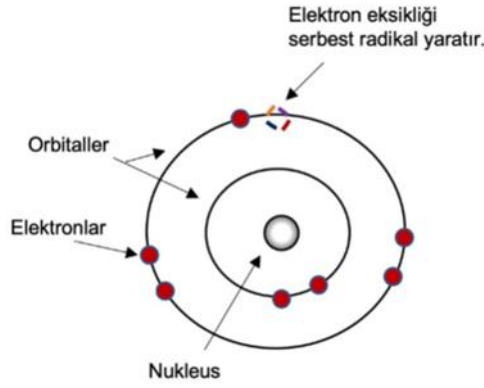
Şekil 3. Üzüm (*Vitis* sp.) (çiçeklenmiş üzüm-olgunlaşmamış üzüm-olgun üzüm-üzüm yaprağı, asma) (Görsel bioRender aracılığıyla oluşturuldu)

Diyetlerde fenolik bileşenler açısından zengin kaynakların başında yer alan üzüm, antioksidan, antikarsinogenik, antiinflamatuvar, antidiyabetik, kardiyovasküler hastalıkları iyileştirici etki göstermektedir (Toaldo vd., 2015; Koca vd., 2021).

1.2. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

1.2.1. Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektrona sahip atomlar veya bileşikler olarak tanımlanan serbest radikaller, kararsız ve son derece reaktif moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronun varlığı, serbest radikallerin kendilerine özgü kimyasal özelliklere sahip olmalarını sağlar ve “R•” şeklinde gösterilmektedir. Pozitif, negatif yüklü veya nötr olabilirler, kimyasal tepkimelerdeki davranışlarını yük durumları etkileyebilir (Ekici & Sağdıç, 2008; Akpoyraz & Durak, 1995). Şekil 4’te serbest radikal yapısı gösterilmiştir (Yalçın vd., 2022).



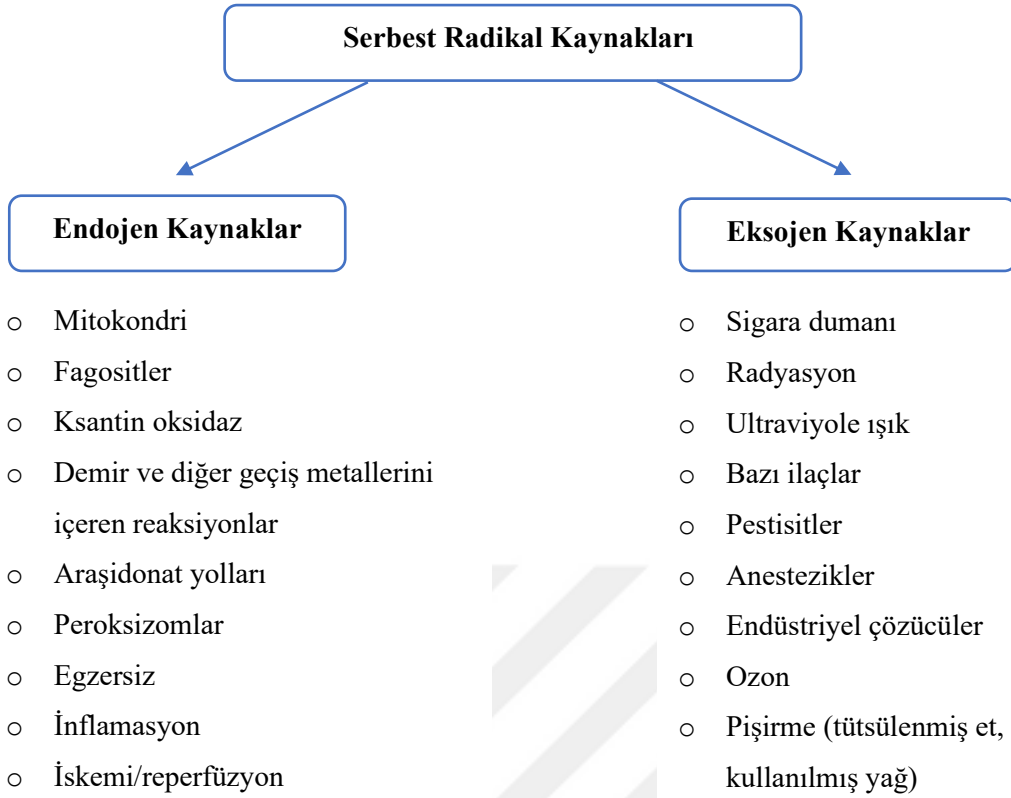
Şekil 4. Serbest radikal yapısı

Serbest radikaller, vücut içinde gerçekleşen biyokimyasal süreçler (endojen) ya da dış çevreden gelen etkenler (eksojen) sonucu oluşabilir. Şekil 5'te endojen ve eksojen kaynaklar gösterilmiştir (Lobo vd., 2010; Seifried vd., 2007).

Serbest radikaller, hücrelerde sürekli oluşmakta olup; enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Enzimatik reaksiyonlar, solunum zinciri, fagositoz, prostaglandin sentezi, sitokrom P450 sistemi gibi çeşitli biyolojik yolları içermektedir. Oksijenin organik bileşiklerle girdiği enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda veya iyonlaştırıcı radyasyon gibi dış faktörlere bağlı olarak da serbest radikaller oluşmaktadır. Mitokondride gerçekleşen oksidatif fosforilasyon esnasında da reaktif türler oluşabilmektedir (Bagchi & Puri, 1998; Pham-Huy, He, & Pham-Huy, 2008).

Serbest radikaller, oksijen, nitrojen ve kükürt kaynaklı oluşabilmektedir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS), nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS), kükürt kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RSS) olarak isimlendirilmektedir (Mironczuk-Chodakowska vd., 2018; Wu, vd., 2019).

Reaktif oksijen türleri (ROS), canlı sisteminde üretilen en yaygın ve önemli radikal sınıfını temsil eder ve oksijenin metabolik süreçler sonucunda oluşturduğu bazı moleküllerdir. Oksijenin indirgenmesi sonucu meydana gelen bu moleküller, hücresel sinyal iletiminde rol oynamakla birlikte oksidatif hasara da neden olmaktadır (Ekici & Sağdıç, 2008; Yalçın, vd., 2022; Seifried vd., 2007).



Şekil 5. Serbest radikal kaynakları

Reaktif oksijen türlerine, süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), singlet oksijen (1O_2) örnek olarak verilebilir. Bu türler canlı sistemlerinde oksidatif strese neden olup, DNA, protein ve lipit gibi makro moleküllere zarar vermektedir (Ekici & Sağdıç, 2008; Yalçın vd., 2022; Meral vd., 2012). Reaktif nitrojen türlerine, nitrik oksit radikali ($NO^{\bullet}$), azot dioksit radikali ($NOO^{\bullet}$), nitrozil katyonu (NO^+), nitrozil anyonu (NO^-), peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi bileşikler örnek olarak verilebilir. Tiyil radikali ($RS^{\bullet}$), sülfenil ($RSO^{\bullet}$) ve tiyil peroksil ($RSO_2^{\bullet}$) de reaktif kükürt türlerini oluşturmaktadır (Yalçın vd., 2022).

Serbest radikaller, yüksek konsantrasyonlarda protein hasarı, hücre mutasyonuna sebep olan DNA parçalanmaları ve lipit peroksidasyonuna neden olmaktadır. Hidroksil radikalının ($OH^{\bullet}$) etkisiyle, proteinlerde gerçekleşen modifikasyonlar sonucunda, enzim aktivitesinin kaybı gerçekleşmektedir (Meral vd., 2012; Shinde vd., 2012; Şener & Yeğen, 2009). Hücre zarlarında gerçekleşen lipit

peroksidasyonu sonucunda, hücre zarı ve lipoproteinler zarar görmektedir (Shinde vd., 2012; Seifried vd., 2007; Meral vd., 2012; Şener & Yeğen, 2009).

1.2.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı hücreleri koruyan, oksidasyon redüksiyon dengesini sağlayan biyoaktif bileşiklerdir. Eşlenmemiş elektron içeren atomlar veya bileşikler olarak ifade edilen serbest radikaller, dış çevreden alınabildiği gibi vücutta kimyasal tepkimeler esnasında ara ürün olarak da oluşabilmektedir. Antioksidanlar serbest radikallerin eksik elektronunu tamamlayarak onları kararlı getirmektedir (Shinde vd., 2012; Kedare & Singh, 2011; Karabulut & Gülay, 2016; Meral vd., 2012; Velioğlu, 2000). Serbest radikallerin nötralize ederek hücreleri serbest radikallerin toksik etkilerine karşı korur ve bileşiklerin kendini yenilemesini sağlar (Ayaz Seyhan, 2019).

Antioksidanlar etki mekanizmaları; süpürücü etki (scavenging), söndürücü etki (quenching), zincir reaksiyonları kırıcı etki (chain breaking), onarıcı etki (repair) şeklindedir (Gökpinar vd., 2006).

- 1- Süpürücü etki (Scavenging): Oksidanları yakalayıp onları daha az reaktif ve hücreye zarar vermeyecek moleküllere dönüştürür ve serbest radikallerin zincir reaksiyonlarının başlaması veya devam etmesi engellenir. Antioksidan enzimler (örneğin; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz) ve mikro moleküller bu mekanizma ile etki etmektedir.
- 2- Söndürücü etki (Quenching): Oksidanlara bir hidrojen vererek zararsız hale getirir. Bu mekanizma ile etki eden bileşiklere vitaminler (özellikle C ve E vitamini), flavonoidler, mannitol örnek verilebilir.
- 3- Zincir reaksiyonları kırıcı etki (Chain Breaking): Serbest radikallerin zincir reaksiyonlarını durdurmak için oksidanları kendine bağlayarak etkisizleştirir. Hemoglobin, serüloplazmin bu mekanizma ile etki gösteren bileşiklere örnek verilebilir.
- 4- Onarıcı etki (Repair): Oksidatif hasara uğramış biyomolekülleri (örneğin; DNA, protein, lipit) onararak hücrenin işlevini sürdürmesini sağlar.

Antioksidanlar, endojen veya eksojen kaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Endojen kaynaklı antioksidanlarda kendi içinde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ayrılmaktadır (Aydemir & Karadağ Sarı, 2009).

Enzimatik antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz enzimi (GSH-R), glutatyon S-transferaz, katalazdır. Süperoksit dismutaz (SOD), hücrelerde oluşan süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. En önemli antioksidan savunma sistemi olan bu enzim, iki süperoksit radikalinden birini O_2 molekülüne yükseltirken, diğerini daha az reaktif bileşik olan H_2O_2 indirgemektedir. SOD, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve süperoksit etkisini azaltarak lipid peroksidasyonunu da önlemektedir (Kasapçopur Özel & Birdane, 2014). Sitozolde bulunan glutatyon peroksidaz (GSH-Px), hidrojen peroksitlerin (H_2O_2) ve lipid peroksitlerin (LOOH) indirgenmesinden sorumludur ve hidrojen peroksitten $OH\bullet$ oluşumunu engellemektedir (Karabulut & Gülay, 2016; Sukumaran vd., 2019). Serbest radikallerin hücre içinde vermiş olduğu zararı önlemek için, glutatyon redüktaz enzimi (GSH-R), GSH-Px'in katalizlediği reaksiyonda oluşan okside glutatyonun (GSSH) redükte formuna geri dönüştürülmesini sağlamaktadır (Pham-Huy vd., 2008; Aktaş vd., 2005). GSH-R enziminin en önemli amaçlarından biri hücre içindeki indirgenmiş/yükseltgenmiş glutatyon (GSH/GSSG) oranını korumaktır (Temel vd., 2017). Glutatyon S-transferaz enzimleri, kanserojen maddeler, bazı ilaçlar ve çevresel faktörlü toksinler gibi hedef moleküllerle redükte glutatyonun (GSH) konjugasyonunu sağlayarak detoksifikasyonda görev almaktadırlar. Reaksiyon sonucunda kükürt ikameli glutatyon oluşmaktadır (He vd., 2011). Katalaz (CAT), mitokondriden sitoplazmaya geçiş yapan hidrojen peroksidi (H_2O_2) su (H_2O) ve oksijene parçalayarak detoksifikasyonu sağlamaktadır. Bu reaksiyon sonucunda H_2O_2 'nin hidroksil radikali ($OH\bullet$) oluşturma durumu da önlenmektedir (Şener & Yeğen, 2009).

Enzimatik olmayan antioksidanlara melatonin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, glutatyon, sistein, ürik asit, albümin, bilirubin örnek olarak verilebilir.

Melatonin oksidatif stresi azaltmada etkili olan nonenzimatik antioksidanlardan biridir. Antioksidan etkiyi, ROS ve RNS'nin doğrudan detoksifikasyonu ile antioksidan enzimleri uyarak veya dolaylı olarak pro-oksidan enzimlerin aktivitesini baskılayarak göstermektedir. Ayrıca hidroksil radikalının

oluşumunu azaltmak için, Fenton/Haber-Weiss reaksiyonlarında görev alan geçiş metalleriyle şelat oluşturmaktadır (Reiter vd., 2016). Melatonin dolaylı yoldan, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon redüktaz (GSH-R) enzimlerini uyarır ve süperoksit dismutazın (SOD) aktivitesini arttırmaktadır. Nitrik oksit (NO) sentezinde görev alan nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin inhibisyonunu sağlayarak, katalaz enziminin oksidatif stres koşulları altında aktivitesinin azalmasını önleyerek antioksidan etki göstermektedir (Anisimov vd., 2006). Esas olarak karaciğerde sentezlenen serüloplazmin, çok sayıda bakır iyonu içeren bir oksidaz olup, bakırın taşınması, demir (Fe) metabolizmalarının düzenlenmesinin yanı sıra oksidatif hasarı önlemede de görev almaktadır. Serüloplazmin, antioksidan etkiyi, glutatyon peroksidaz, demir (Fe^{2+}) oksidaz, bakır (Cu^{+}) oksidazın aktivitesi ve ROS'u temizleme yeteneğiyle göstermektedir (Liu vd., 2022). Transferrin, bağırsaklardan emilimi gerçekleşen demiri plazma yoluyla kemik iliği, karaciğer ve diğer dokulara taşıyan ve demir metabolizmasını düzenlemede göre alan glikoproteindir. Transferrin, H_2O_2 'nin $OH\cdot$ dönüşümünü katalizleyen serbest Fe^{2+} iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonu önler ve antioksidan özelliğini bu şekilde göstermektedir. Doğuştan gelen bir antioksidan protein olan laktoferrin, antioksidan etkisini lipid peroksidasyonu gibi serbest radikal aşamalarında katalizör olarak görev alan Fe iyonlarını bağlayarak göstermektedir (Mironczuk-Chodakowska vd., 2018). Glutatyon, yapısında tiyol grubu ve γ -glutamin bağı içeren; glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan; karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir. Antioksidan etkisini yapısında bulunan -SH grupları ile göstermektedir ve %99'dan fazlası indirgenmiş formda bulunmaktadır. Hücreler içindeki endojen ve eksojen kaynaklı serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin zararını önlemekte, oksidasyon redüksiyon dengesini korumaktadır. Hemoglobinin methemoglobine dönüşümünü önlemektedir. Proteinlerin tiyol gruplarını korumakta, protein ve DNA sentezinde de önemli görevler almaktadır. Glutatyon peroksidaz ve glutatyon S-tranferazın gerçekleştirdiği reaksiyonlarda da substrat olarak kullanılmaktadır (Aksoy, 2002; Konukoğlu & Akçay, 1995).

Sistein, esas olarak metiyoninden sentezlenen, kükürt içeren yarı-esansiyel bir aminoasittir. Glutatyonun sentezinde görev almaktadır. İçerdiği tiyol grubunun oksidasyonu ile serbest radikaller ve diğer reaktif türler ile kovalent bağ oluşturmaktadır. Antioksidan etkisini süper oksit ve hidroksil radikallerine etki ederek

göstermektedir (Aydemir & Karadağ Sarı, 2009; Rehman vd., 2020). Ürik asit, hidroksil radikali ($\text{OH}\bullet$), süperoksit anyonu ($\text{O}_2\bullet^-$), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) gibi reaktif oksijen türlerinin zararlı etkisini önlemektedir. Dolaylı olarak antioksidan etkisini ise askorbik asidin (C vitamini) oksidasyonunu önleyerek gerçekleştirmektedir. Bunun yanı sıra Fe ve Cu gibi metal iyonlarını da şelatlamaktadır. Bilirubin, süperoksit ve hidroksil radikalının zararlı etkisini önlemek için zincir kırıcı etki göstermektedir (Karabulut & Gülay, 2016). Albümin serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) nötralizasyonunu sağlayarak hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır. Hidroksil radikali ($\text{OH}\bullet$) ile doğrudan reaksiyona girerek radikalın zararlı etkisini önlemektedir. Lipid peroksidasyonuna sebep olan peroksil radikalının nötralizasyonu sağlamaktadır. Lipit, protein, DNA gibi biyomoleküllerin hasarına neden olan singlet oksijenin ($^1\text{O}_2$) de dolaylı yoldan nötralizasyonunu sağlamaktadır. L-askorbik asit (C vitamini), α -tokoferol (E vitamini), β -karoten gibi besin kaynaklı antioksidanların korunmasında görev almaktadır (Watanabe vd., 2025).

Eksojen kaynaklı antioksidanlar için vitaminler ve ilaç olarak kullanılan antioksidanlar olarak sınıflandırma yapabilir (Aydemir & Karadağ Sarı, 2009; Karabulut & Gülay, 2016).

Askorbik asit (C vitamini), eksojen kaynaklı vitaminlerden biri olup, yüksek antioksidan özellik göstermektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinin kontrolünü sağlar ve askorbik asit, tokoferol, glutatyon gibi diğer antioksidanların etkisini de artırır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimlerinde biyosentezini ve aktivasyonunu uyarmaktadır. Lipit, protein ve DNA gibi biyomolekülleri oksidasyona karşı korumaktadır (Geçotek & Skrzydlewska, 2022).

Yağda çözünen vitaminlerden biri olan α -Tokoferol, zincir kırıcı etkisiyle (chain-breaking), serbest radikallerin fosfolipitlerin yağ asitleri boyunca başlattığı peroksidasyonu önlemektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksitin (NO) proteinlere karşı oluşturacağı hasarı da önlemektedir (Doğru Pekiner, 2003; Koç & Üstün, 2008). Lipit peroksidasyonunu önlemesi, immün yanıtı da arttırmaktadır. α -Tokoferol, singlet oksijenin etkisini de önlemektedir (Altınar vd., 2017). Provitamin A aktivitesi gösteren β -karoten, en iyi singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) temizleyicisidir. Süperoksit ve peroksit radikalleri ile etkileşim gerçekleştirerek radikallerin meydana getireceği

hasarı önlemiş olur ve antioksidan özellik gösterir (Karabulut & Gülay, 2016; Kasapçopur Özel & Birdane, 2014; Uylaşer & İnce, 2008). Suda çözünen vitaminlerden biri olan folik asit, DNA sentez ve onarımı için gereklidir. Folik asit hem doğrudan hem de dolaylı olarak antioksidan etki göstermektedir. Serbest radikalleri süpürme, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidatif hasara karşı korunması ve antioksidan savunma sistemlerinin iyileştirilmesi gibi etkileri bulunmaktadır. Özellikle reaktif oksijen türleri (ROS) temizleyen güçlü bir antioksidandır (Aksu & Bilgin, 2022; Stanhewicz & Kenney, 2017; Karabulut & Gülay, 2016). Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretiminin inhibisyonunda göre alan ilaç gruplarına örnek olarak allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten sayılabilir. NADPH oksidaz inhibitörleri olarak da adenzin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid anti-inflamatuarlar sayılabilir. Ebselen ve asetilsistein ise glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivasyonunu arttırmaktadır. Desferroksamin serbest halde bulunan ferrik demiri (Fe^{3+}) bağlamaktadır. Hidroksil radikalini ($OH\bullet$) toplayıcı etki mannitol göstermektedir. Demirin şelatlanmasını sağlayan ilaçlar ise Fenton reaksiyonunu ve hidroksil ($OH\bullet$) radikali oluşumunu engellemektedir (Aydemir & Karadağ Sarı, 2009).

1.3. Fenolik Bileşikler

Yapısında en az bir tane aromatik halka (benzen halkası) ve bu halkaya bağlı en az bir hidroksil (-OH) grubu içeren, organik bileşikler fenolik bileşikler olarak adlandırılmaktadır (Atak & Uslu, 2018). Doğal antioksidanların en önemli grubunu oluşturan fenolik bileşikler, bitkiler tarafından sekonder metabolit olarak üretilmektedirler (Uylaşer & İnce, 2008; Meral, Doğan, & Kanberoğlu, 2012).

Fenolik bileşikler, sebze meyvelerde yüksek oranlarda bulunmaktadır. Sebze ve meyvelerin tat, renk ve koku özelliklerinden sorumludur (Lutz vd., 2012; Meral vd., 2012). Bitkilerde bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri ile ilgili yapılan çalışmalara ilgi gün geçtikçe artmaktadır (Meral vd., 2012).

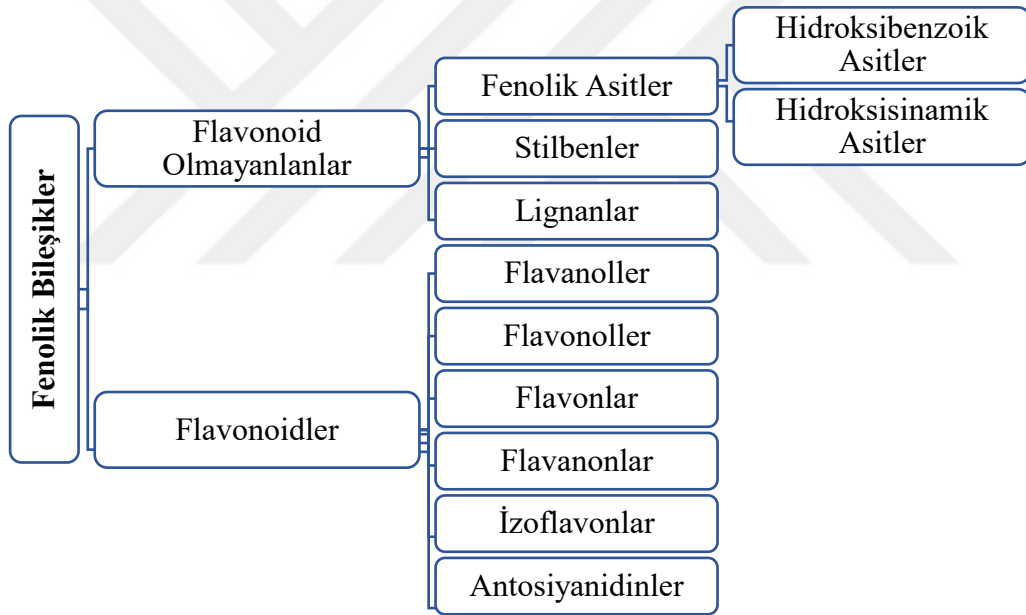
Yapılan araştırmalarda, fenolik bileşiklerin antioksidan aktivite göstererek oksidatif hasar sonucu gerçekleşen hücre ölümlerine engel olduğu görülmüştür (Deveci vd., 2016). Fenolik bileşikler antioksidan etkiyi indirgenme-yükseltgenme reaksiyonları ile göstermektedirler. İki değerlikli metal iyonlarını şelatlama yoluyla da

oksidatif hasarı azaltmaktadırlar (Deveci vd., 2016; Lutz vd., 2012). Dolaylı yoldan antioksidan etkiyi ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi endojen kaynaklı antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırarak göstermektedir (Lutz vd., 2012).

1.3.1. Fenolik Bileşiklerin Sınıflandırılması

Fenolik bileşikler, flavonoid olmayanlar ve flavonoidler ($C_6-C_3-C_6$) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Şekilde fenolik bileşiklerin sınıflandırılması gösterilmektedir (Karabulut & Yemiş, 2019; Silva vd., 2023).

Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması Şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması

1.3.1.1. Flavonoid Olmayan Fenolik Bileşikler

Flavonoid olmayan fenolik bileşikler; Fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar olarak üç gruba ayrılmaktadır.

Pek çok bitkisel kaynaklı gıdalarda keşfedilen fenolik asitler, genellikle tohumlar, meyvelerin kabuk kısmı ve sebze yapraklarında yüksek yoğunlukta

bulunmaktadır (Garg, Awasthi, Horne, Salgia, & Singhal, 2023). Fenolik asitler, karbon iskeletlerine göre hidroksibenzoik asitler (C₁-C₆) ve hidroksisinamik asitler (C₃-C₆) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Silva vd., 2023).

Hidroksibenzoik asitler, fenil metan yapısında olup, bitkilerin yapısında serbest veya esterleşmiş halde çok az miktarda bulunmaktadır (Barut Uyar & Sürücüoğlu, 2010). Hidroksisinamik asitlerin oksidasyonu yoluyla meydana gelmektedirler. Hidroksibenzoik asitlere; vanilik asit, şiringik asit, gallik asit, salisilik asit örnek olarak verilebilir (Atak & Uslu, 2018; Kolaç vd., 2017). Salisilik asit, anti-inflamatuar, anti-koagülan, analjezik etki göstermektedir (Kolaç vd., 2017). Diğer fenolik asitlere kıyasla gallik asidin antioksidan kapasitesi daha yüksektir (Barut Uyar & Sürücüoğlu, 2010).

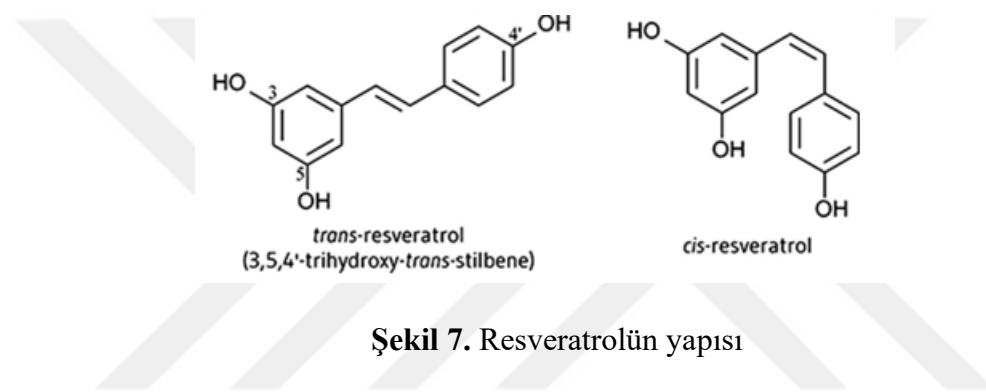
Hidroksisinamik asitler, hidroksibenzoik asitlere oranla daha yaygın bulunmaktadırlar. Yapılarında hidroksil grubuna sahip fenilpropan halkası bulunmaktadır. Meyvenin bütününde yer alan hidroksisinamik asitlere özellikle olgun meyvenin kabuğunda daha yoğun konsantrasyonlarda rastlanmaktadır (Barut Uyar & Sürücüoğlu, 2010).

Hidroksisinamik asitler, p-kumarik asit, kafeik asit, ferulik asit, sinapik asit, sinamik asitlerdir (Chandrasekara, 2019). Bitkisel kaynaklı gıdalarda en yaygın bulunan fenolik asit kafeik asittir. Tahıl gruplarında en çok bulunan fenolik asit ferulik asittir (Barut Uyar & Sürücüoğlu, 2010). Kafeik asit lipid peroksidasyonu önleme ve anti-inflamatuar etki gösterirken; sinapik asit antimikrobiyal, antikansorejen, antiinflamatuar etki göstermektedir (Kolaç vd., 2017).

Fenolik asitlerin göstermiş olduğu güçlü antioksidan etki ve bununla beraber sağlığa faydaları göz önüne alındığında, beslenmede önemli ve tercih edilen bileşenler haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda, antioksidan içeriği zengin sebze ve meyvelerin tüketimi, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalığın gelişme riskini azalttığı görülmüştür. Fenolik asitler insülin ve glukoz reseptörlerinin fonksiyonları üzerinde de düzenleyici etki göstermektedir, insülin salgısını gerçekleştiren pankreatik β -hücrelerde GLUT2 taşıyıcısının ekspresyonunu arttırmakta ve aynı zamanda PI3K/Akt ve AMP kaynaklı kinaz (AMPK) yollarının aktivasyonunu sağlayarak GLUT4'ün hücre zarına taşınımını teşvik etmektedir. Taşıyıcı proteinlerin aktivasyonunu doğrudan uyararak kan glukoz düzeylerinin

düzenlenmesinde etkin rol oynayan ferulik asitler, bu etkileriyle antidiyabetik ajan olarak örnek verilebilir (Garg vd., 2023).

Stilbenler, 1,2-difeniletilen omurgasına sahip fenilpropanoid sınıfına ait bir polifenoldür (Barut Uyar & Sürücüoğlu, 2010; Garg vd., 2023). Stilbenlerin en çok bilinen bileşiği olan resveratrol (3,4',5-trihidroksistilben), üzüm (özellikle kabuğunda), erik, yer fıstığı gibi pek çok besin kaynağında doğal olarak bulunmaktadır. Resveratrolün cis ve trans izomerleri bulunmakta, fakat gıdalar yoluyla alınan başlıca formu trans-resveratroidür. Şekilde 7'de resveratrolün yapısı gösterilmiştir (de la Lastra & Villegas, 2007).



Şekil 7. Resveratrolün yapısı

Resveratrol, antikanserojen, antioksidan, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki göstermektedir (Atak & Uslu, 2018; Çaylak Adıgüzel, 2018). Resveratrol, lipid metabolizmasında LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol oksidasyonunun engellemesi, trombosit agregasyonunun inhibisyonunu, NO salınımının aracılık ettiği arteriyel vazodilatasyon gibi pek çok kardiyovasküler korucu etki göstermektedir (Çaylak Adıgüzel, 2018; de la Lastra & Villegas, 2007; Kolaç vd., 2017; Garg vd., 2023).

Lignanlar, flavonoid olmayan, dimerik fenilpropanoidler grubuna dahil olan fenolik bileşiklerdir. Oldukça işlevsel bileşikler olan lignanlar, bitkilerde serbest halde bulunabildikleri gibi bir veya birden fazla şekere bağlanarak glikozit formunda da bulunabilmektedir. Lignanlar açısından zengin gıdalara örnek olarak, keten tohumu, susam, yeşil çay, siyah çay, ay çekirdeği, yulaf kepeği, çilek, yaban mersini vb. verilebilir (Özkaynak Kanmaz & Ova, 2012; Garg vd., 2023). SDG (sekoizolarikiresinol diglukozid), temel lignanlardan biridir ve esas olarak keten

tohumun da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklara, diyabete, kansere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Kezimana vd., 2018). Lignanlar, kolesterol düşürücü, mide boşalmasını geciktirici, hipotansif etki göstermektedirler (Garg vd., 2023).

1.3.1.2. Flavonoidler

Bitkisel gıda kaynaklarında fenolik bileşikler incelenirken, diyet fenollerinin yaklaşık üçte ikisini oluşturan flavonoidler baskın grup olarak ifade edilmektedir (Shahidi & Ambigaipalan, 2015).

On beş karbonlu bir flavon iskeletine sahip flavonoidler, üç karbonlu bir heterosiklik piran halkası ve birbirine bağlı iki benzen halkasından oluşmaktadır (Jomova vd., 2025).

Bitkilerde yaygın olarak bulunan flavonoidler, flavanoller, flavonoller, flavonlar, flavanonlar, izoflavonlar, antosiyanidinler olarak beş grup altında incelenebilir (Shahidi & Ambigaipalan, 2015).

Flavanonlar, turunçgillerde bol miktarda bulunmanın yanı sıra üzüm, limon gibi meyvelerde bulunmaktadır. Eriodiktyol, morin ve naringenin flavanonlara örnek verilebilir. Serbest radikallerin hasarını yok edici özellikleri nedeniyle flavanonların sağlığa pek çok yararı bulunmaktadır. Greyfurtta bulunan naringenin, anti inflamatuvar, anti mikrobiyal ve anti viral etkiler göstermektedir (Jomova vd., 2025; Panche vd., 2016).

Flavanonların 3-hidroksi türevleri olan flavanoller, kateşinler veya flavan-3-oller olarak da isimlendirilmektedir. Üzüm, muz, elma, çilek, kayısı, şeftali, armut ve yaban mersininde fazla miktarlarda bulunan flavanollere, kateşin, epikateşin, epikateşin-3-gallat, gallokateşin, epigallokateşin, epigallokateşin-3-gallat örnek olarak verilebilir. Epigallokateşin-3-gallat yeşil çayda en çok bulunan polifenoldür. Kateşinlerin, prooksidan etkilerinin yanı sıra bağırsakta lipit ve protein emilimini baskıladığı bilinmektedir ve kalori alımını da azaltmaktadır (Panche vd., 2016; Jomova vd., 2025).

Flavonoller, üzüm, soğan, kara lahana, domates, elma, marul ve çilek gibi çeşitli sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunmaktadır. Bu gruplara ek olarak çay ve şarapta da flavonol kaynakları arasındadır. Flavonollerin antioksidan özelliklerinin

yanı sıra damar hastalıkları riskini azaltıcı etkisi gibi pek çok sağlık yararı olduğu da ifade edilmektedir. Flavonollere örnek olarak kuersetin, kamferol, mirisetin ve izoramnetin verilebilir. Kuersetin, antiinflamatuvar etkisiyle bilinirken, miritin antikanserojen ve antidiyabetik özellik göstermektedir. Kamferol ise inflamasyon ve apoptoz ile ilgili çeşitli sinyal yollarına müdahale etmektedir (Shahidi & Ambigaipalan, 2015; Jomova vd., 2025; Muhsiroğlu, 2017).

Flavonoidlerin önemli gruplarından biri olan flavonlar, yapraklarda, çiçeklerde, meyvelerde yaygın olarak bulunmaktadır. Flavonların sınıfına ait olan luteolin havuç, brokoli, lahana gibi sebze meyvelerde bulunurken, kereviz, maydanoz ve enginar da apigenin bulunmaktadır. Redoks metallerin varlığında prooksidan gibi davranan luteolin, antikanserojen özellik göstermektedir. Apigenin ise antibakteriyel, spazm önleyici, anti inflamatuvar özellikler göstermektedir (Jomova vd., 2025).

Diğer bir flavonoid alt sınıfı olan izoflavonlar, antioksidan, anti kanserojen, antimikrobiyal ve anti inflamatuvar etki göstermektedir. En önemli kaynakları soya fasulyesi başta olmak üzere baklagillerdir. İzoflavonlara, genistein, daidzein, glisit ve formononetin örnek verilebilir (Shahidi & Ambigaipalan, 2015; Şengün & Özenoğlu, 2022).

Kırmızı-turuncu ve mavi-mor renklerden sorumlu olan antosiyanidinler, antioksidan aktiviteye sahip, antikanserojen, antiinflamatuvar özellik gösteren bir flavonoid alt sınıfıdır. Göz hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalığın önlenmesinde etkili olan antosiyanidinler, delphinidin, malvidin, peonidin, siyanidin, petunidindir (Şengün & Özenoğlu, 2022).

1.4. Obezite

Dünyada ekonomik düzey ve eğitim statüsü fark etmeksizin prevalansı gün geçtikçe artan obezite, önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (Demir, 2024; Tanakol, 2003). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre, sağlığı bozabilecek aşırı yağ birikimi ile karakterize kronik ve karmaşık bir hastalık olarak ifade edilmektedir (WHO, 2020). Besinler aracılığıyla alınan enerji ve harcanan enerji arasında oluşan dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır (TÜBER, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı 2022 yılı verilerine göre 18 yaş ve üzeri bireylerin %16'sı obez, %43'ü fazla kiloluyken; bu oran 5-19 yaş aralığındaki

çocuk ve ergenlerde %8 obez, %20 fazla kilolu şeklinde ifade edilmektedir (WHO, 2025). Ülkemizdeki obezite prevalansına baktığımızda ise 2022 yılı Türkiye Sağlık Araştırmasına göre 15 yaş ve üzeri bireylerin %20,2 (kadınlarda %23,6, erkeklerde %16,8) obez; %35,6'sı (kadınlarda %30,9, erkeklerde %40,4) fazla kiloludur (TÜİK, 2022).

Obezitenin tanısı genellikle Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile yapılmaktadır. BKİ, bireyin vücut ağırlığının (kilogram), boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. BKİ değerlerine göre 18.5 kg/m² 'in altındaysa düşük kilolu (zayıf), 18.5-24.9 kg/m² arasında ise normal, 25-29.9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. Obez grupta kendi içerisinde üç grupta incelenebilir; sınıf I obez (30-34,9 kg/ m²), sınıf II obez (35-39,9 kg/m²), sınıf III obez (≥ 40 kg/ m²). Bu sınıflandırmalar, obezitenin risk değerlendirmesi ve obezitenin tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Berberoğlu & Hocoğlu, 2021; Patel vd., 2025; Tüfekçi Alphan, 2014).

Obezitenin etiyolojinde rol oynayan pek çok faktör bulunmaktadır. Genetik, çevresel, endokrinolojik, davranışsal, sosyoekonomik ve sosyokültürel pek çok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bireyin beslenme alışkanlıkları (dengesiz ve aşırı beslenme), fiziksel aktivitenin azlığı, uykusuzluk, sigara kullanımı, ilaç kaynaklı kilo artışı vb. sebepler obezite gelişiminde rol oynamaktadır (WHO, 2025; Karan, 2025; Genç & Köse, 2019).

Kolay uygulanabilir bir tanı yöntemi olan BKİ, büyük popülasyon çalışmalarında morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmasına rağmen, bireyler ve bazı topluluklar için metabolik değerlendirme açısından yetersiz kalmaktadır. Farklı toplumlarda, yağ dokusu türleri, iskelet kas ve kemik yapısının farklı olması ve ırksal veya etnik farklılıklar açısından çeşitliliğin görülmesi gibi etmenler farklı sağlık risklerine işaret etmektedir. Örneğin normal BKİ değerlerine sahip olan bireyler metabolik açıdan sağlıklı olabilmekte, insülin duyarlı veya insülin dirençli olabilmektedir. Bel çevresi yağlanmasının tespiti metabolik bozuklukların tespiti için iyi bir ölçüt olabilir (Lustig vd., 2022).

Önemli bir endokrin organ olan adipoz doku, vücut metabolizmasını düzenleyen hormonları üretmektedir. Adipoz dokunun artması, hormonların salgılanmasında dengesizlik meydana getirmekte bu da çeşitli metabolik etkilere sebep

olmaktadır. Adipoz doku, vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan leptin, visfatin, apelin, resistin ve adiponektin gibi hormonlar için önemli kaynaktır (Singla vd., 2010).

Metabolik hastalıkların gelişimi üzerine etkileri bulunan üç ayrı adipoz doku tanımlanmaktadır. Subkutan adipoz doku (SAT), visseral adipoz doku (VAT) ve ektopik yağ, çeşitli sinyal yollarına farklı şekilde yanıt vermekte ve stres faktörleri ile savunmasız olabilmektedirler (Lustig vd., 2022).

VAT, karın boşluğunda organların etrafını saran yağ dokusudur ve en aktif doku olarak kabul edilmektedir. Dokunun aktif olması, proinflatuar molekül üretiminin ve salınımının yüksek düzeyde olması ile ilişkilidir. Normal vücut ağırlığına sahip bireylerde homeostazi sağlayan rejeneratif makrofajlar açısından zengindir. Hipertrofi ve hiperplazi durumlarında proinflatuar sitokinlerin üretimini sağlayan M1 tipi makrofajlara dönüşmekte ve tip 2 diyabet, karaciğer hastalıkları, bazı kanser türleri gibi durumlarla ilişkili olmaktadır (Barakat & Almeida, 2021).

SAT, epiderminin hemen altında bulunan ve insan vücudundaki en büyük yağ deposu oluşturan yağ dokusudur. Genellikle beyaz yağ dokusundan oluşmaktadır ve ısı yalıtımı, fiziksel etmenlere karşı bariyer işlevi görme, enerji depolama gibi fonksiyonlara sahiptir. Fazla kilolu bireylerde adipoz dokuda hiperplazi ve hipertrofi meydana gelmekte, aşırı subkutan yağ dokusu, sitokin seviyelerini arttırarak metabolik hastalık riskini arttırmaktadır (Barakat & Almeida, 2021; Lustig vd., 2022).

Ektopik yağ, karaciğer, iskelet kası, pankreas, kalp gibi az miktarda yağ içeren dokularda trigliserit depolanması olarak tanımlanmaktadır. Yağ dokusunda meydana gelen işlev bozukluğu ve ektopik yağ depolanmasının nedeni büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, yağın varlığının hücre ve organ işlevlerini etkilediğini ve insülin direnci ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda raporlanmıştır. Sağlıklı bireylere kıyasla insülin direnci ve Tip 2 DM'li hastaların sadece daha yüksek visseral/subkutan oranına sahip olmadığı bununla birlikte karaciğer, iskelet kası, kalp gibi diğer organlarda da ektopik yağ dokusuna sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Snel vd., 2012).

Obezite, metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, astım ve uyku apnesi gibi solunum hastalıkları, bazı kanser türleri, gastrointestinal sistem hastalıkları, osteoartrit ve kas-

iskelet sistemi hastalıkları, dislipidemi, polikistik over sendromu (PCOS) olmak üzere birçok hastalık için risk faktörüdür (Koraş Sözen, 2025; Zhao vd., 2023; CDC, 2022).

Obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişki, böbreklerden sodyum geri emiliminin artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sisteminin (SNS) aktivasyonu, adipoz dokudan anjiyotensin salgısı ve insülin direnci gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Fazla kilolu bireylerde SNS aktivasyonu, anormal düzeyde adipokin salgısı, insülin direnci ve RAAS aracılığıyla uyarılma sonucunda meydana gelmektedir. Aşırı aktivasyon sonucunda böbrekler ve iskelet kası etkilenmektedir (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024).

Obez bireylerde lipid profili incelendiğinde trigliserit ve serbest yağ asitlerinde artış, HDL kolesterolde azalma ve LDL kolesterolde artış gibi olumsuz değişiklikler meydana geldiği görülmektedir. Plazma serbest yağ asitlerinin yüksekliği, obezite ile meydana gelen inflamasyon ile insülin direnci gelişiminde kritik rol oynamaktadır (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024).

Obezite bazı gastrointestinal sistem hastalıkları içinde risk faktörüdür. Gastroözofageal reflü hastalığı, özofageal sfinkterin gevşemesi sonucunda artan karın basıncı ile mide içeriğinin yemek borusuna geri kaçması olarak tanımlanmaktadır. Obez bireylerde karın çevresi yağ dokusunun artmasıyla karın içi basınç artışı meydana gelmekte ve oluşan basınç dengesizlikleri nedeniyle mide içeriğinin geri kaçış riski artmaktadır. Fonksiyonel dispepsi, epigastrik dolgunluk ve şişkinlik, mide bulantısı gibi semptomlarla karakterize bir hastalıktır ve yiyecek tüketiminden sonra meydana gelmektedir. Bozulmuş gastrik motilite, gastrik boşalma oranları ve gastrik hacimde artışla ilişkili olan obezite fonksiyonel dispepsi gelişimi için bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar visseral yağlanmanın dispepsi ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermektedir. Aşırı vücut ağırlığı karaciğer fonksiyonunu bozabilir ve yapılan çalışmalardan elde edilen veriler obezite ile alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı arasında net bir ilişki olduğunu göstermekte, insülin direncinin burada önemli rol oynadığı ifade edilmektedir (Emerenziani vd., 2020).

Kanser dünya genelinde başlıca ölüm nedenidir. Obezite ile ilişkili kanser için açıklanan mekanizma, visseral yağ dokusunun aktivasyonu sonucu meydana gelen inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açan kronik inflamatuvar durum olarak ifade edilmektedir (Emerenziani vd., 2020).

Polikistik over sendromu (PCOS) ve obezite birbiriyle ilişkili iki durumdur. Obezite insülin direncini arttırmakta, insülin direnci ise PCOS'un temel mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. İnsülin direnci varlığında pankreas daha fazla insülin hormonu üretmektedir. Bu durum hiperinsülinemi olarak ifade edilmektedir. PCOS'lu bireylerde hiperinsülinemi yumurtalıklardan androjen üretimini uyarmakta, adet düzensizlikleri ve yumurtlama problemlerine sebep olmaktadır. Leptin, adiponektin gibi adipokinlerin dengesizliği de PCOS'u etkilemektedir. Obezite PCOS'lu bireylerde metabolik sendrom, tip 2 diyabet açısından da risk faktörü oluşturmaktadır. Diyet ve egzersiz ile PCOS sendromları hafifletilebilmektedir (Garruti, 2009).

Obezite ve diyabetin birbiri ile olan ilişkisi iki faktörle açıklanmaktadır; insülin direnci ve insülin eksikliği. Prevalansı gün geçtikçe artan tip 2 diyabetin yaklaşık %90'ının aşırı kilodan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Obezite hem glukoz yüklemesinin ardından hem de bazal dönemde plazma serbest yağ asitlerinde artışa sebep olmaktadır. Bu durumda karaciğer ve kasta glukoz alımını bozulmakta ve insülin direnci oluşumuna sebep olmaktadır. Obezite ile birlikte oluşan kronik inflamasyon durumu pankreas β -hücre fonksiyonlarını bozarak insülin üretimini olumsuz etkilemektedir (Verma & Hussain, 2017).

1.4.1. Obezitenin Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Obezitenin tedavisinde kullanılan yöntemleri tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, cerrahi tedavi ve ilaç tedavisi olmak üzere beş grup altında incelenebilir.

1.4.1.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde en önemli basamaklardan biri tıbbi beslenme tedavisidir. Beslenme (diyet) tedavisi kişiye özgü olmalı; yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, alışkanlıklar, sosyokültürel yapı ve fizyolojik durumu ele alınarak tedavi belirlenmelidir. Tedavi süresince yeterli ve dengeli beslenme sağlanmalı, bireyin besin ögesi ihtiyaçları karşılanmalı, alınan enerji miktarı ile harcanan enerji miktarı arasında negatif denge oluşturulmalıdır. Kişinin ulaşabileceği bir kilo hedefi belirlenmeli ve ağırlık kaybıyla beraber BKİ değeri normal aralığa ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$)

düşürülmelidir. Tedavide amaç obezitenin önlenmesinin yanında kişiye sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandırmak ve bu alışkanlıkları sürdürülebilir kılmak olmalıdır (HSGM, 2019; Yalçinkaya, 2025).

1.4.1.2. Egzersiz Tedavisi

Egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisi birlikte yürütüldüğünde diyet sürecinde kaybedilen vücut ağırlığından daha fazla ağırlık kaybı gerçekleşmektedir. Egzersiz, bireyin kas kütlesini korumasını da desteklemektedir. Tedavide amaç bireyin sedanter yaşama kıyasla daha aktif bir yaşam sürdürmesini sağlamaktır. Yapılan çalışmalarda egzersizin obezitenin önlenmesi ve tedavisi dışında kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi pek çok kronik hastalık riskini de azaltıcı etkisinden bahsedilmektedir. Egzersiz tedavisi uygulanabilir, bireyin yaşam tarzına uygun ve bireye özgü olmalıdır. Yetişkinler için günde ortalama 30 dakika orta şiddette egzersiz yapması önerilmektedir (Yalçinkaya, 2025; Berberoğlu & Hocaoglu, 2021; HSGM, 2019; Yetkin & Çimen, 2010).

1.4.1.3. Davranış Değişikliği Tedavisi

Beslenme tedavisi, egzersiz ve davranış değişikliği tedavisinin beraber yürütülmesi tedavi etkinliğini arttırmaktadır ve kaybedilen vücut ağırlığının korunmasında kalıcılık artmaktadır (Berberoğlu & Hocaoglu, 2021).

Davranış değişikliği tedavisi, bireyin alışkanlıkları ve davranışlarının değiştirilmesini amaçlamaktadır. Kişide besin alımı ve fiziksel aktivite düzeylerinin takibi gerçekleştirilir ve kilo alımına neden olan sebeplerin düzeltilmesi hedeflenmektedir. Tedavi; kendini gözetleme, uyarıcı kontrolü, alternatif davranışlar geliştirme, ödüllendirme, bilişsel yapılanma ve sosyal destek basamaklarından oluşmaktadır (HSGM, 2019; Berberoğlu & Hocaoglu, 2021; Yalçinkaya, 2025).

1.4.1.4. Cerrahi Tedavi

Bariatrik cerrahi veya obezite cerrahisi, obezitenin tedavisinde ve bireyin yaşam standartlarının iyileştirilmesinde önemli ve etkili yol olarak kabul edilmektedir (Koraş Sözen, 2025). Tedavide amaç, besin öğelerinin gastrointestinal sistemde emilimini engelleyerek (malabsorbsiyon) veya besin alımını kısıtlayıcı yöntemlerle

kilo kaybını gerçekleştirmektir. İki amacın beraber gerçekleştirildiği cerrahi yöntemlerde bulunmaktadır. Besin alımını kısıtlayıcı (restriktif) cerrahi müdahalelere; intragastrik balon, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant (LAGB), laparoskopik sleeve gastrektomi (LGS) örnek verilebilir. Besin öğelerinin emilimini engelleyici yöntemler Biliopankreatik diversiyon (BPD), jejunoileal Bypass (JIB) iken kombine yöntemlerde Roux en Y Gastrik Bypass (RYGB), biliopankreatik diversiyon-duodenal switch (BPD-DS)'dir (Güngör, 2019). Cerrahi tedaviler, BKİ değeri 40 kg/m² ve üzerinde olan bireylerde (morbid obez) uygulanmaktadır (Berberoğlu & Hoccoğlu, 2021).

1.4.1.5. İlaç Tedavisi

Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde bireyin sağlıklı beslenme, artan fiziksel aktivite gibi yaşam tarzında meydana getirdiği değişiklikler öncelikli tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerin tek başına yeterli olmadığı durumlarda bireyin kilo kaybını desteklemek ve kaybedilen kiloların uzun vadede korunmasını sağlamak için farmakolojik tedaviler önerilmektedir. Tamamlayıcı tedavi olarak tercih edilen ilaç tedavisinde ilaç seçimi bireyin mevcut hastalıklarına göre yapılmaktadır (Patel vd., 2025; Tanakol, 2003).

Obezitenin tedavisinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gibi kurumlar tarafından onaylanmış ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar, vücutta farklı mekanizmaları hedef alarak merkezi veya periferik etki göstermektedirler. İlaçlar tek bir hedef üzerinden etki gösterebildikleri gibi birden fazla sistemi de etkileyebilmektedir (TEMD, 2024; Rankin & Wittert, 2015).

Merkezi etki mekanizması:

Bu grupta yer alan ilaçlar, merkezi sinir sisteminde (MSS) (özellikle hipotalamus) açlık ve tokluğu düzenleyen mekanizmalar üzerinde etki göstermektedir. Dopamin, norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterler veya 5-HT_{2C}, melanokortin reseptörleri hedef almaktadır (Rankin & Wittert, 2015; Müller vd., 2022).

Bir 5-HT_{2C} agonisti olan Lorcaserin, serotonin yoluyla tokluk hissini arttırarak etkinliğini göstermektedir. FDA tarafından 2012 yılında onaylanan Lorcaserin'in güvenliği ile ilgili yapılan bir araştırmada ilacın potansiyel olarak kanser riskini

arttırabileceği belirtilmiş ve FDA tarafından Şubat 2020 yılında piyasadan çekilmesi talep edilmiştir (Müller vd., 2022; FDA, 2022; Lunagariya vd., 2014).

Naltrekson opioid agonisti olup, alkol ve opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır. Opiod nöronları içeren melonokortin sistemlerini etkileyerek yeme arzusunu azaltmaktadır. Bupropion, nikotinik asetilkolin reseptörü agonisti olup depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Hipotalamik melanokortin sistemine etki eder ve dopamin, norepinefrinin geri alımını inhibe ederek kilo kaybını desteklemektedir. Ülkemizde mevcut olmayan Naltrekson/bupropion kombinasyonu 2014 yılında FDA ve EMA tarafından obezitenin tedavisi için onay almıştır (TEMD, 2024; Müller vd., 2022).

Fentermin/ topiramet kombinasyonu FDA tarafından 2012 yılında obezite tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Fentermin norepinefrin salınımını artırırken, anti-epileptik karbonik anhidraz inhibitörü olan topiramet GABA reseptörü modülasyonunu sağlar ve nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilişkili peptid (AGRP) aracılığıyla yiyecek alımını azaltmaktadır (TEMD, 2024; Müller vd., 2022; Arslan, 2023).

Periferik etki mekanizması:

Bu grup ilaçlar, MSS dışı sistemlerde (örneğin; sindirim sistemi) etki göstermektedir. Etki mekanizmasında temel amaç, besinlerin emilimini azaltma, mide boşalmasını geciktirme veya tokluk hissini sağlamaktır (Müller vd., 2022; Rankin & Wittert, 2015).

FDA ve EMA tarafından 2014 yılında obezitenin tedavisi için kullanım onayı verilen liraglutid, inkretin hormonlarından biri olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir ve pankreas, beyin, mide gibi organların reseptörlerine bağlanarak GLP-1'in etkilerini taklit etmektedir. Mide boşalmasını yavaşlatır ve tokluk hissi uyandırmaktadır. Bununla birlikte iştah durumunu baskılamak için hipotalamusa etki eder ve kalori alımını azaltır (Müller vd., 2022; Rankin & Wittert, 2015).

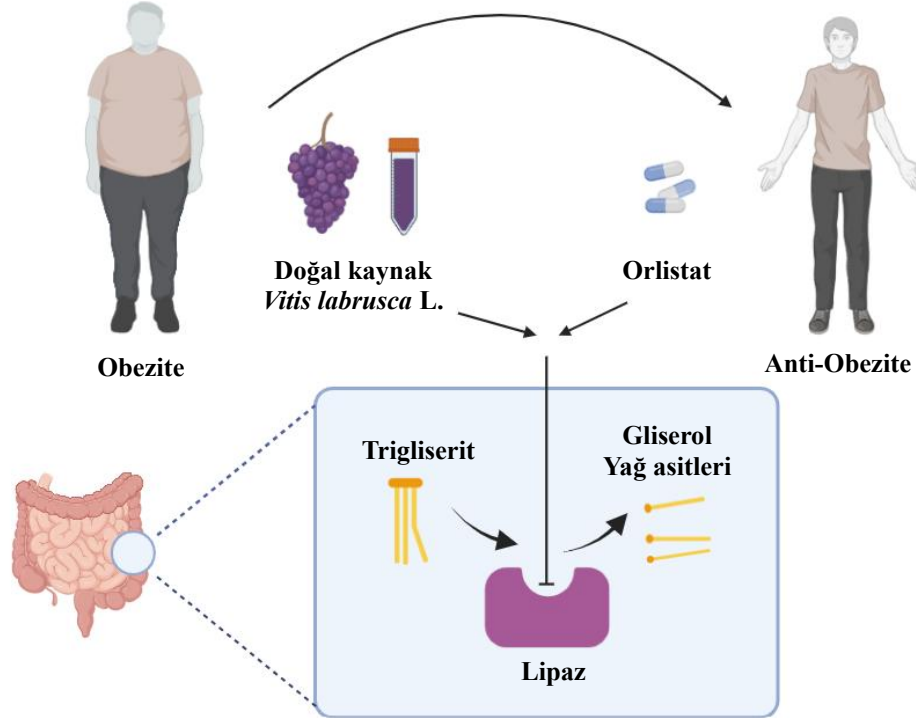
Diğer bir GLP-1 reseptör agonisti olan semaglutid, diğer GLP-1 agonistleri gibi glukoz bağımlı insülin salınımı uyarmaktadır. Bununla birlikte glukagon yanıtını baskılar ve gastrik boşalmayı geciktirmektedir (TEMD, 2024).

1.4.1.5.1. Orlistat

Doymuş bir lipstatin türevi olan orlistat, gastrik ve pankreatik lipazı geri dönüşümlü olarak inhibe eden bir ilaçtır (TEMD, 2024). Diyet yağlarının sindiriminde önemli bir role sahip olan lipazlar, trigliseritlerin ester bağlarını hidrolizleyerek monogliserit ve serbest yağ asitlerine ayırmaktadır (Keha & Küfrevioğlu, 2022).

Güçlü bir lipaz inhibitörü olan orlistat, lipazların aktif bölgelerindeki serin kalıntılarıyla kovalent bağ oluşturarak lipazları inaktive etmektedir. Böylece sindirim sistemindeki diyet yağlarının hidrolize olması engellenmektedir (Patel vd., 2025).

FDA tarafından 1998 yılında obezitenin tedavisi için onay olan orlistat, Thincal, Xenabi, Xenical gibi ticari isim ve formlarda bulunmaktadır. Standart reçete edilmiş dozu yağ içeren öğünlerle birlikte günde üç kez 120 mg'dır ve diyet yağlarının emilimini yaklaşık %30 oranında azaltmaktadır (Arslan, 2023; Rodgers vd., 2012).



Şekil 8. Pankreatik lipaz inhibisyonu ve etkisi (bioRender ile oluşturuldu)

1.4.1.5.2. Orlistat Sağlık Üzerine Etkileri

Obezitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılan orlistat, genellikle gastrointestinal sistem ile ilişkili olmak üzere bazı yan etkilere sahiptir. Özellikle yağ

oranı yüksek öğünlerin tüketimi ile yağlı dışkı, diyare, abdominal ağrı, gaz, fekal lekelenme, acil dışkılama ihtiyacı gibi pek çok gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkiler hafif ve orta düzeyde olsa da hastanın tedaviye uyumunu sınırlandırabilmektedir (Patel vd., 2025; Lunagariya vd., 2014; Filippatos vd., 2008).

Orlistat, yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitamini) emilimini engelleyebilmektedir, bu sebeple tedavi süresince hastaya uygun takviye önerilmeli ve takibi sağlanmalıdır. Siklosporin ve varfarin gibi ilaçların da emilimini azaltmakta, biyoyararlanım ve etkinliklerini etkilemektedir (Patel vd., 2025).

Hepatik yan etkiler nadir olarak görülse de safra taşları, kolestatik hepatit, subakut karaciğer yetmezliği ile ilgili vakalar bildirilmiştir. Orlistat, nadirde olsa akut böbrek hasarı ile ilişkili bazı durumları tetikleyebilmekte, enterik hiperoksalüri durumu oluşabilmektedir. Oksalatın böbreklerde birikmesi durumu, böbrek hasarına yol açabilmektedir (Filippatos vd., 2008).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Çalışmada gerçekleştirilen analizlerde kullanılan cihazlar ve malzemeler Tablo 1’de, kimyasallar Tablo 2’de, çözeltiler ve hazırlanışı ise Tablo 3’te gösterildi.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan cihazlar ve malzemeler

Cihaz Adı	Cihaz Markası
Buzdolabı	Beko BK 7121T
Cam malzemeler (Balon joje, beher vb.)	Iso Lab
Distile su cihazı	Sartorius Arium 61316
Etüv	Memmert UF55
Hassas terazi	Precisa XB 220 A
Manyetik karıştırıcı	Wisd (MSH-20D)
Mikroplaka okuyucu	Thermo Scientific Multiskan GO
Otomatik pipetler	Brand Transferpette
Öğütücü-blender	Waring Commercial Blender 8011
pH metre	Thermo Scientific Orion 3 star
Vorteks	Velp Scientifica
HPLC-DAD	Shimadzu

Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasallar

Kullanılan Kimyasallar	Marka
Gallik asit monohidrat ($C_7H_6O_5 \cdot H_2O$)	Sigma-Aldrich
Metanol (MeOH)	Supelco-Merck
Sodyum karbonat (Na_2CO_3)	Merck
Folin-Ciocalteu reaktifi	Sigma-Aldrich
Troloks (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametil kroman-2-karboksilik asit)	Sigma-Aldrich
Etanol (EtOH)	Merck
DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)	Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit (HCl)	Merck
TPTZ (2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazin)	Fluka
Demir (III) klorür ($FeCl_3$)	Merck
Sodyum asetat (CH_3COONa)	Merck
Glasiyel asetik asit (CH_3COOH)	
Demir (II) sülfat heptahidrat ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$)	Merck
Kalsiyum klorür dihidrat ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$)	
Neokuproin	
Amonyum asetat ($NH_4CH_3CO_2$)	
Kuersetin ($C_{15}H_{10}O_7$)	Sigma-Aldrich
4-Metilumbellifenil Oleat (4-MU Oleat)	Sigma-Aldrich

Tablo 2 (Devam). Çalışmada kullanılan kimyasallar

Pankreatik lipaz (Tip VI-S, domuz pankreası) (PPL)	Sigma-Aldrich
Tris (Hidroksimetil) Aminometan ($C_4H_{11}NO_3$)	
Sodyum klorür (NaCl)	Merck
Kalsiyum klorür ($CaCl_2$)	
Orlistat	
Sodyum sitrat ($Na_3C_6H_5O_7$)	

Tablo 3. Çalışmada kullanılan çözeltiler ve hazırlanışı

Çözelti	Hazırlanışı
<i>Toplam fenolik madde miktarı analizi için kullanılan çözeltiler</i>	
0,5 N Folin-Ciocalteu	2N stok şişeden 5 mL Folin reaktifi alınarak metanol ile 20 mL' ye tamamlandı.
%10'luk (w/v) Na_2CO_3	2,5 g Na_2CO_3 tartıldı ve distile su ile 25 mL' ye tamamlandı.
Gallik Asit (1 mg/mL)	10 mg gallik asit, %100'lük 10 mL metanol ile çözülerek stok çözelti hazırlandı.
<i>Toplam flavonoid madde miktarı analizi için kullanılan çözeltiler</i>	
%10'luk $Al(NO_3)_3$	1 g $Al(NO_3)_3$ tartıldı ve distile su ile 10 mL' ye tamamlandı.
1 M Amonyum Asetat (NH_4CH_3COO , pH=7)	7 g amonyum asetat ile bir miktar distile su karıştırıldı, çözeltinin pH'ı 7'ye ayarlandıktan sonra distile su ile 100 mL' ye tamamlandı.
Kuersetin (1 mg/mL)	10 mg kuersetin, %100'lük 10 mL metanol ile çözülerek stok çözelti hazırlandı.
<i>DPPH radikal süpürme testi için kullanılan çözeltiler</i>	
DPPH radikal çözeltisi	DPPH 2 mg olarak tartıldı, bir miktar %100'lük metanol ile çözündürme işlemi gerçekleştirildikten sonra 50 mL'ye %100'lük metanol ile tamamlandı.
Troloks (0,1 mg/mL)	1 mg troloks etanol ile 10 mL' ye tamamlandı.
<i>CUPRAC yöntemi için kullanılan çözeltiler</i>	
10 mM $CuCl_2 \cdot 2H_2O$	426,25 mg $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, distile su ile 250 mL' ye tamamlandı.
7,5 mM Neokuproin	390,5 mg neokuproin, etanolle 250 mL' ye tamamlandı.
1M NH_4 Ac tamponu (pH=7)	19,27 g amonyum asetat 150 mL distile suda çözdürüldü ve daha sonra pH=7' ye ayarlandıktan sonra 250 mL' ye tamamlandı.

Tablo 3 (Devam). Çalışmada kullanılan çözeltiler ve hazırlanışı

1 mM Troloks (standart)	12,5 mg troloks etanol ile 50 ml'ye tamamlanarak stok çözelti hazırlandı.
<i>FRAP yöntemi için kullanılan çözeltiler</i>	
300 mM Asetat tamponu (pH=3,6)	0,775 g sodyum asetat trihidrat ($\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) tartıldı ve üzerine 4 mL glasiyal asetik asit ilave edildi, distile su ile hacim 250 mL'ye tamamlandı.
20 mM (FeCl_3)	324,4 mg FeCl_3 tartıldı ve hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.
40 mM HCl	Bir miktar distile suyun üzerine %37'lik HCl'den 340 μL ilave edilip, hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.
10 mM TPTZ	7,8083 mg TPTZ tartılarak 2,5 mL seyreltik HCl (40 mM)'de çözdürüldü.
FRAP reaktifi	25 ml asetat tamponu, 2,5 mL TPTZ ve 2,5 mL FeCl_3 karıştırılarak taze hazırlandı.
1000 μM $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	27,8 mg FeSO_4 distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.
<i>Pankreatik lipaz inhibisyonu analizinde kullanılan çözeltiler</i>	
Tampon Çözelti (pH=8) 13 mM Tris 150 mM NaCl 1.3 mM CaCl_2	157,5 mg Tris 80 mL distile suda çözdürüldü, daha sonra 877 mg NaCl ve 14,4 mg CaCl_2 eklendi ve çözdürüldü. İstenilen pH'a HCl ile ayarlandıktan sonra distile su ile hacmi 100 mL'ye tamamlandı.
0,1 mM 4-MU oleat	10 mM stok çözelti: 40,9 mg 4-MU oleat 10 mL dimetil sülfoksit ile çözdürüldü. 0,1 mM 4-MU oleat hazırlamak için hazırlanan stok çözeltilerden 100 μL alınıp üzerine 9,9 mL dimetil sülfoksit eklendi ve vortekslendi.
0,1 M Sodyum Sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$; pH=4.2)	85 mg $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 8 ml distile su ile çözdürüldü, istenilen pH'a ayarlandıktan sonra distile su ile 10 mL'ye tamamlandı.

2.2. Metot

Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

2.2.1. İzabella Üzümünün (*Vitis labrusca* L.) Toplanması ve Saklanması

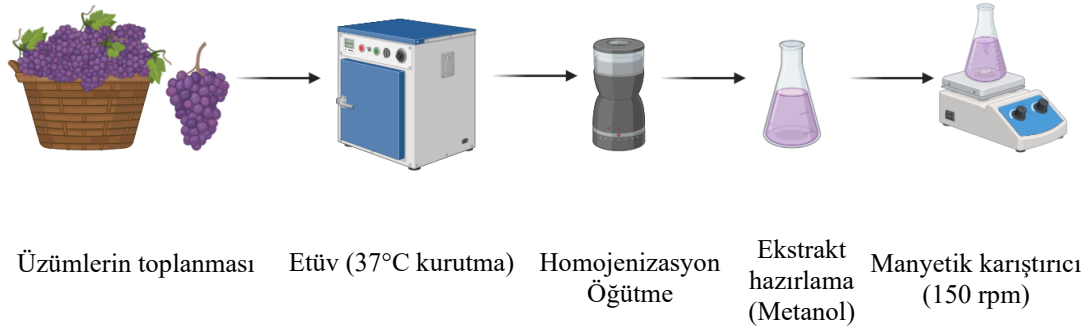
Çalışmada kullanılan üzümler, 10 Eylül 2024 tarihinde Rize-Merkez Köprülü Köyü'nde toplandı. Üzümler tek tek birbirine değmeyecek şekilde kurutma kâğıdı üzerine alınarak etüvde sabit tartım noktasına gelene kadar 37°C' de kurumaya bırakıldı. Kurutma işlemi meyvelerin suyunu tamamen kaybettiğinden emin oluncaya kadar sürdürüldü. 8 günlük bekletme süresi ardından üzümler tamamen kurudu ve -20 °C'de saklandı. *Vitis labrusca* L.'nin kurutma aşamaları Şekil 9'da gösterildi.



Şekil 9. *Vitis labrusca* L. kurutma aşamaları

2.2.2. Ekstraktların Hazırlanması

-20°C'deki kuru meyveler öğütücüde homojenizasyonu sağlamak amacıyla yüksek hızda parçalandı. Parçalama işlemi gerçekleştirildikten sonra antioksidan aktiviteler ve enzim inhibisyon etkisi içi iki farklı ekstrakt hazırlandı. Birinci ekstrakt için 5,34 g kuru madde tartılarak 56 mL metanol eklendi ve erlenin ağzı parafilm ile kapatılarak manyetik karıştırıcıya bırakıldı. İkinci ekstrakt için 10,94 g kuru madde tartılarak 52 mL metanol eklendi ve aynı işlem gerçekleştirildi, çözünmeye bırakıldı. Oda sıcaklığında (24°C de) 24 saat boyunca 150 rpm'de manyetik karıştırıcıda çözünmeye bırakılan örnekler Whatman No.4 filtre kâğıdı ile süzdürüldü. Şekil 10'da ekstraktların hazırlık aşamaları gösterildi. Elde edilen ekstraktlar balon jojelere alındı ve analizlerde kullanılmak üzere buzdolabında +4°C'de muhafaza edildi.



Şekil 10. Ekstraktların hazırlanma aşamaları (bioRender ile oluşturuldu)

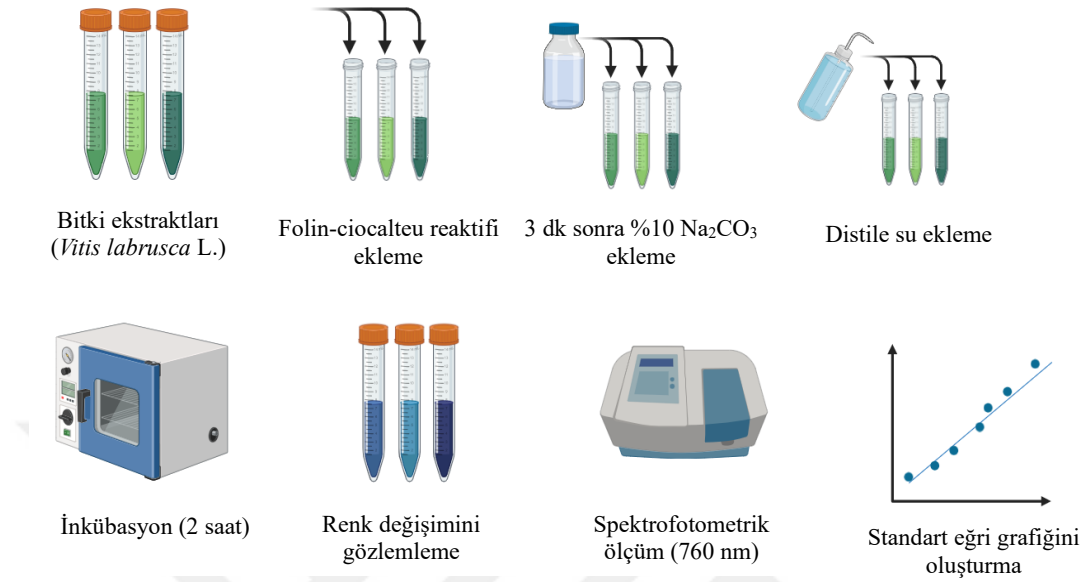
2.2.3. Folin-Ciocalteu Ayırıcı (FCR) ile Toplam Fenolik Madde Miktarı Analizi

Toplam fenolik (TP) madde miktarının belirlenmesinde, hızlı ve ekonomik bir yöntem olan ve bu sebeple yaygın olarak kullanılan Folin-Ciocalteu ayırıcı (FCR) yöntemi kullanıldı (Raposo vd., 2024). 1965 yılında Singleton ve Rossi, Folin-Ciocalteu (FC) reaktifi kullanarak bitki örneklerinde toplam fenolik madde tayini için bir standart önermişlerdir (Torres vd., 2024).

Bu çalışmada, Singleton'ın metodu modifiye edilerek kullanıldı (Slinkard & Singleton, 1977). Yöntem, alkali ortamda Folin-Ciocalteu çözeltisi ile fenolik bileşiklerin verdiği rengin spektrofotometrik ölçümüne dayanmaktadır. Fenolik bileşiklerin redüksiyon gücüyle başlangıçta sarı renkli bir çözelti olan Folin-Ciocalteu çözeltisi, reaksiyon sonucunda indirgendi (molibden ve tungsten kompleksleri) ve mavi renkli kompleks oluşturdu. 760 nm'de spektrofotometrik ölçümü yapıldı (Chen vd., 2015; Raposo vd., 2024).

Hazırlanan *Vitis labrusca* L. ekstraktlarına metanol ile yarı yarıya seyreltme işlemi yapıldı. Pipetlemeler Tablo 4'te belirtildiği gibi gerçekleştirildi. Analizde yapılan aşamalar Şekil 11'de gösterildi. Bu çalışmada, standardın grafiğini oluşturmak için gallik asit 5 ayrı konsantrasyon (1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625 mg/mL) ve 3 tekrar hazırlandı. Hazırlanan gallik asit konsantrasyonlarının absorpsanları okundu ve konsantrasyonlara karşılık gelen absorpsan değerleri ile standart eğri grafiği

oluşturuldu. Çizilen grafiğe göre *Vitis labrusca* L.'nin toplam fenolik madde miktarı bulundu.



Şekil 11. Folin-Ciocalteu ayırıcı ile toplam fenolik madde tayini aşamaları (bioRender ile oluşturuldu)

Tablo 4. Toplam fenolik madde miktarı analizinde gerçekleştirilen işlemler

	Kör (n=3)	Standart (n=3)	Numune (n=3)
Distile Su	700 µL	680 µL	680 µL
Standart	-	20 µL	-
Numune	-	-	20 µL
0,5 N Folin Reaktifi	400 µL	400 µL	400 µL
Tüpler vortekslendi ve 3 dk sonra			
%10'luk Na ₂ CO ₃	400 µL	400 µL	400 µL
2 saat inkübasyon sonunda 760 nm'de absorbans okundu			

2.2.4. Toplam Flavonoid Madde Miktarı

Bu çalışmada toplam flavonoid (TF) miktarı, Alüminyum klorür kolorimetrik yöntemine göre belirlendi (Chang vd., 2002). Bu yönteminin ilkesi, alüminyum klorürün, flavon ve flavonol bileşiklerin C-4 keto grubu ile C-3 veya C-5 hidroksil grubuyla asidik ortamda kararlı kompleksler oluşturmasına dayanmaktadır. Standart olarak kuersetin kullanıldı ve 415 nm'de spektrofotometrik ölçüm gerçekleştirildi.

Hazırlanan *Vitis labrusca* L. ekstraktlarına metanol ile yarı yarıya seyreltme işlemi yapıldı. Pipetlemeler Tablo 5'te belirtildiği gibi gerçekleştirildi. Çalışmada,

standart olarak kullanılan kuersetin 0,25 mg/mL’ den geriye doğru seyreltme yapılarak 5 ayrı konsantrasyon ve 3 tekrar hazırlandı. Standart eğri grafiği, kuersetin konsantrasyonlarının absorbanlarının okunması ve konsantrasyonlara karşılık gelen absorban değerleri ile oluşturuldu. Çizilen grafiğe göre *Vitis labrusca* L.’nin toplam flavonoid madde miktarı hesaplandı.

Tablo 5. Toplam flavonoid madde miktarı analizi için gerçekleştirilen işlemler

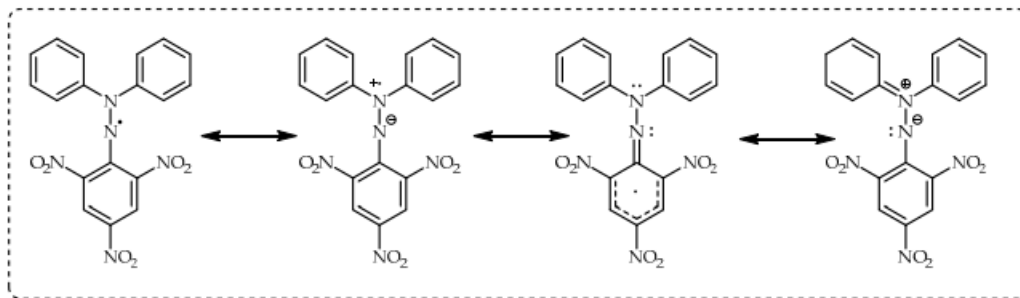
	Kör (n=3)	Standart (n=3)	Numune (n=3)
%10 Al (NO ₃) ₃	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL
1M NH ₄ CH ₃ COO	0,1 mL	0,1 mL	0,1 mL
Standart (Kuersetin)	-	0,5 mL	-
Metanol	4,8 mL	4,3 mL	4,3 mL
Numune	-	-	0,5 mL
40 dk oda sıcaklığında inkübasyon sonrası 415 nm’de absorban okundu			

2.2.5. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) Radikal Süpürme Testi

Çalışmada, antioksidan içeriğin hesaplanmasında en çok tercih edilen spektrofotometrik yöntemlerden biri olan DPPH yöntemi kullanıldı (Gulcin & Alwasel, 2023).

1922 yılında Goldschmidt ve Renn tarafından 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali keşfedildi, ilk kez antioksidan aktivitenin belirlenmesinde kullanımı 1958 yılında Blois tarafından gerçekleştirildi (Renn & Goldschmidt, 2006; Blois, 1958). Daha sonra test Brand-Williams ve arkadaşları tarafından geliştirildi (Milardovic’, Ivekovic, & Grabaric’, 2006). Çalışmada Yu L. tarafından gerçekleştirilen yöntem modifiye edilerek kullanıldı (Yu vd., 2002).

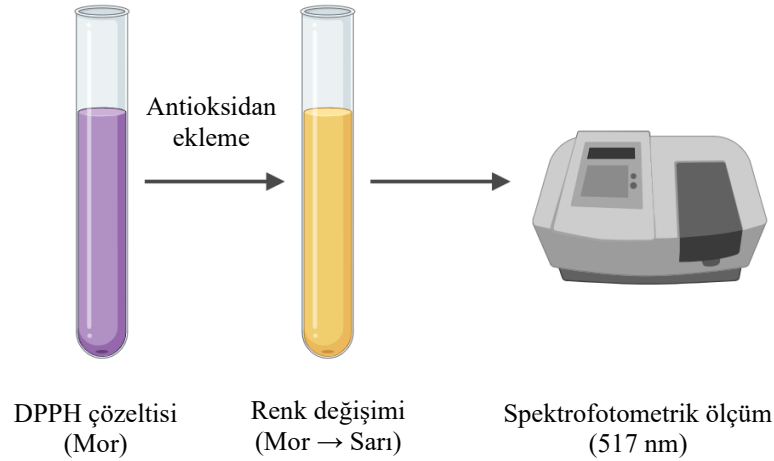
DPPH radikalinin kimyasal yapıları Şekil 12’de gösterildi.



Şekil 12. DPPH radikalinin kimyasal yapısı (Gulcin & Alwasel, 2023)

Test, mor renge sahip ve kararlı bir serbest radikal olan DPPH'in, numune ile reaksiyonunda antioksidanlardan gelen hidrojen atomunun transferi ile radikalın indirgenmesi sonucunda meydana gelen renk değişimi esasına dayanmaktadır. Çözeltinin renk değişimi mor renkten sarı renge dönüşüm şeklinde gerçekleşti. Renkte meydana gelen bu değişim spektrofotometrede 517 nm dalga boyunda ölçüldü (Gulcin & Alwasel, 2023; Milardovic' vd., 2006).

Hazırlanan *Vitis labrusca* L. ekstraktlarına metanol ile 8 kat seyreltme işlemi yapıldı. Analizde gerçekleştirilen pipetlemeler Tablo 6'da belirtildiği gibi yapıldı. Standart (troloks) ve *Vitis labrusca* L. ekstraktları için 5 ayrı konsantrasyon ve 3 tekrar hazırlandı (Troloks: 0,01; 0,005; 0,0025; 0,00125; 0,000625 mg/mL; *Vitis labrusca* L.: 11,92; 5,96; 2,98; 1,49; 0,75 mg/mL). DPPH çözeltisinde meydana gelen renk değişimi Şekil 13'te gösterildi. Spektrofotometrik ölçüm sonrası, konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri ile absorbans değerleri ile eğri grafikleri oluşturuldu. Değerler DPPH radikallerinin %50'sini süpüren madde miktarı IC₅₀ (inhibitory concentration, inhibitör konsantrasyonu) olarak ifade edildi. İfade edilen değerlerde IC₅₀ 'nin düşük bulunması DPPH temizleme değerini arttırmaktadır.



Şekil 13. DPPH radikal süpürme testi (bioRender ile oluşturuldu.)

Tablo 6. DPPH Radikal Süpürme Testinde gerçekleştirilen işlemler

	Kör (n=3)	Standart (n=3)	Numune (n=3)
MeOH	750 µL	-	-
Standart (Troloks)	-	750 µL	-
Numune	-	-	750 µL
DPPH	750 µL	750 µL	750 µL
517 nm’de absorbans okundu			

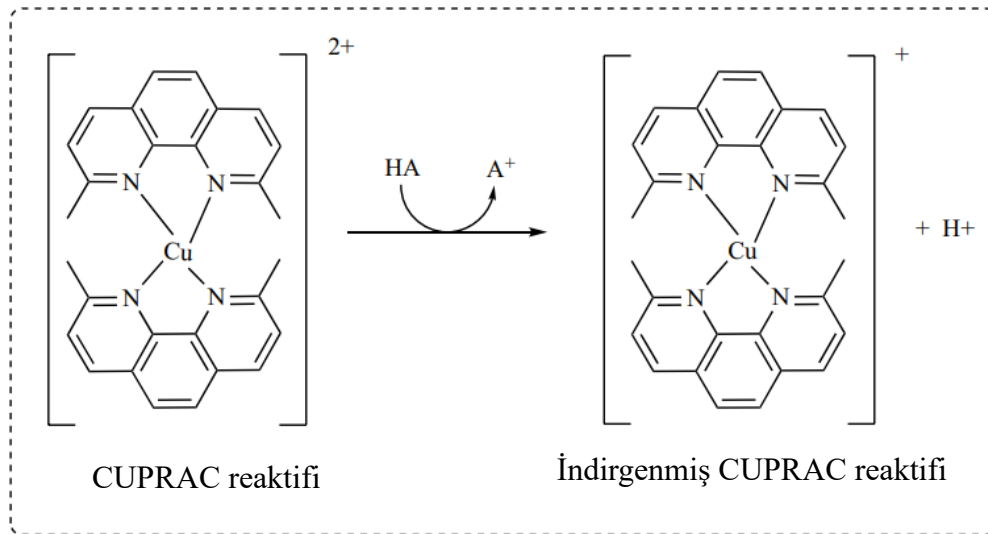
2.2.6. CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite)

Ölçüm Yöntemi

Çalışmada, diğer bir antioksidan kapasite tayin yöntemi olan CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) yöntemi kullanıldı.

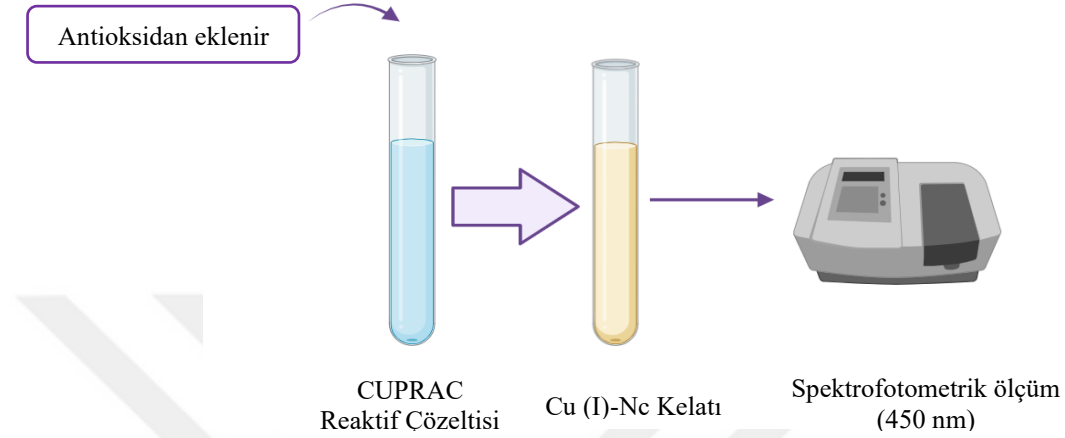
(Apak vd., 2004) tarafından geliştirilen yöntem, kromojenik özellikteki Cu (II)-neokuproin (Nc) reaktifi yardımıyla, plazmada bulunan antioksidanlar, gıda polifenoller, flavonoidler, E vitamini, C vitamini gibi bileşenlerin analizinde kullanılmaktadır.

Toplam antioksidan kapasitenin (TAK) belirlenmesinde, fenolik hidroksil grupları CUPRAC redoks reaksiyonuyla kinon yapısına dönüşür. Bu reaksiyon sonucunda oluşan Cu(I)-Nc kelatı, 450 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir. Metal kısımdan ligand kısmına doğru yük aktarımı sonucunda renk değişimi (mavi renkten sarı renge doğru) meydana gelmektedir.



Şekil 14. CUPRAC reaktifinin indirgenmesi (Gülçin, 2020)

Standart (troloks) için seri seyreltme yapılarak 5 ayrı konsantrasyon (1000-500-250-125-62,5 μ M) oluşturuldu. Tablo 7’de belirtildiği gibi pipetlemeler yapıldı. Antioksidanların ilavesiyle birlikte meydana gelen renk değişimi Şekil 15’te gösterildi. *Vitis labrusca* L. ekstraktı seyreltmeden kullanıldı.



Şekil 15. CUPRAC yöntemi (bioRender ile oluşturuldu)

Tablo 7. CUPRAC yönteminde gerçekleştirilen işlemler

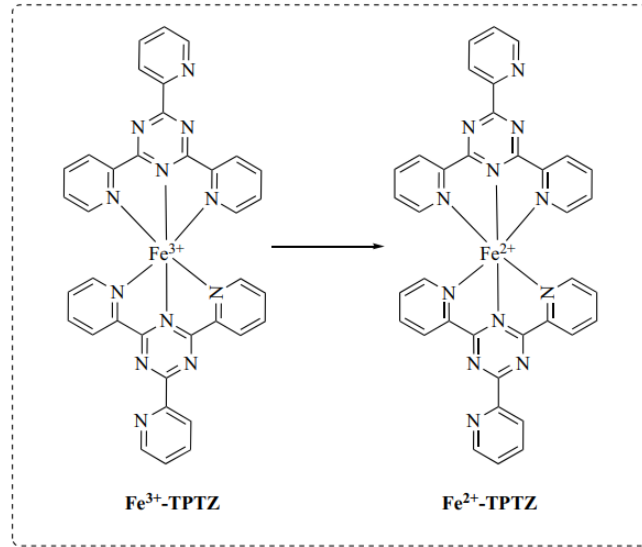
	Kör (n=3)	Standart (n=3)	Test (n=3)
10 mM CuCl ₂	1 mL	1 mL	1 mL
7,5 mM Neokuproin	1 mL	1 mL	1 mL
NH ₄ Ac Tamponu	1 mL	1 mL	1 mL
Standart	-	0,2 mL	-
Distile Su	1,1 mL	0,9 mL	0,9 mL
Numune	-	-	0,2 mL

2.2.7. Demir İyon İndirgeyici Antioksidan Güç (FRAP) Yöntemi

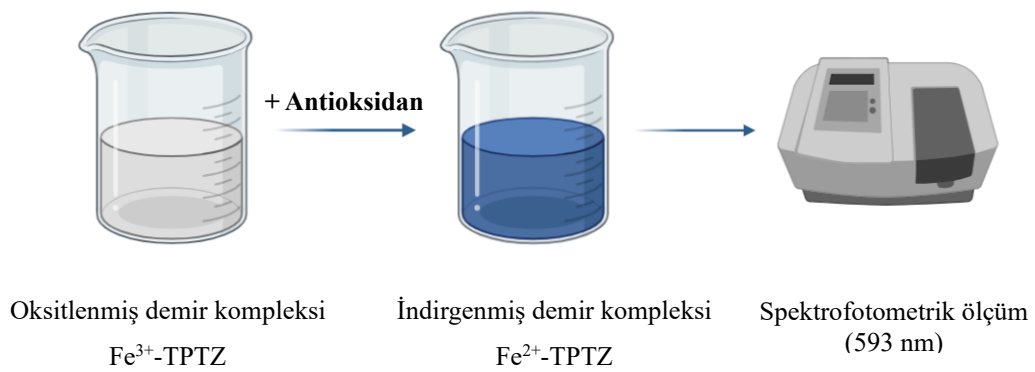
Çalışmada kullanılan bu yöntem, ferrik iyonların indirgenmesi esasına dayalıdır (Magalhaes vd., 2008). Fe (III)-tripridiltriazin (Fe³⁺-TPTZ) kompleksi, asidik ortam ve antioksidanlar varlığında; Fe (II)-TPTZ (Fe²⁺)’ye indirgenerek mavi renkli kompleks oluşturur, oluşan bu renkli kompleks 593 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir (Benzie & Strain, 1996).

Vitis labrusca L. ekstraktlarına yarı yarıya seyreltme işlemi yapıldı. Standart olarak Demir (II) Sülfat (FeSO₄.7H₂O) kullanıldı. Analizde, pipetlemeler Tablo 8’de belirtilen şekilde yapıldı. Çalışmada, standart grafiği oluşturmak için Demir (II) sülfat (FeSO₄.7H₂O) 5 ayrı konsantrasyon (1000; 500; 250; 125; 62,5 μ M) ve 3 tekrar

hazırlandı. Hazırlanan farklı konsantrasyonların absorbansları ölçüldü ve elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri grafiği oluşturuldu. Yöntemde antioksidanların varlığında meydana gelen renk değişimi Şekil 17’de gösterildi. Bu grafiğe dayanarak numunelerin FRAP değerleri hesaplandı ve sonuçlar FeSO_4 eşdeğeri cinsinden antioksidan kapasite olarak ifade edildi.



Şekil 16. FRAP testi indirgenme reaksiyonu (Gülçin, 2020)



Şekil 17. FRAP yöntemi (bioRender ile oluşturuldu)

Tablo 8. FRAP yönteminde gerçekleştirilen işlemler

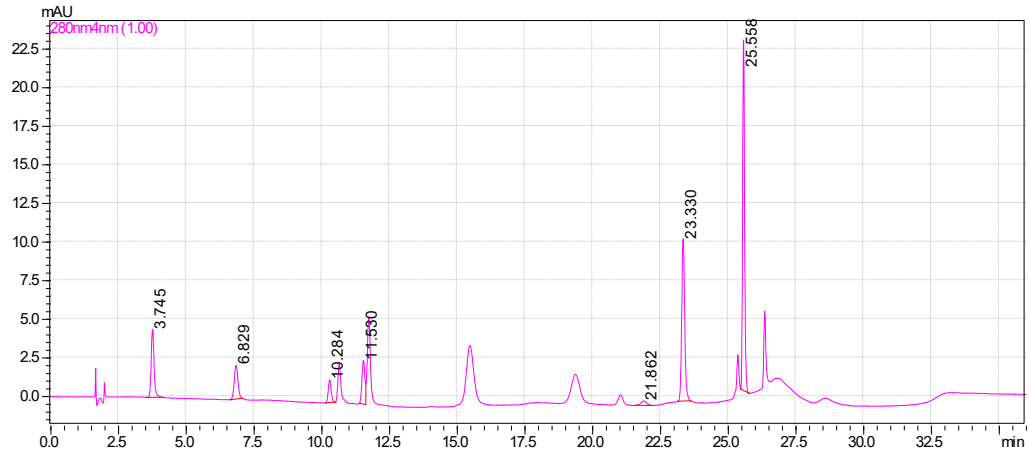
	Kör (n=3)	Standart (n=3)	Numune (n=3)
FRAP	3 mL	3 mL	3 mL
Standart (FeSO ₄ .7H ₂ O)	-	100 µL	-
Numune	-	-	100 µL
Distile Su	100 µL	-	-
4 dk sonra 593 nm’de absorbans okundu			

2.2.8. HPLC-DAD (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizisi Dedektörü) Analizi ile Fenolik Bileşiklerin Tanımlanması ve Miktarlarının Belirlenmesi

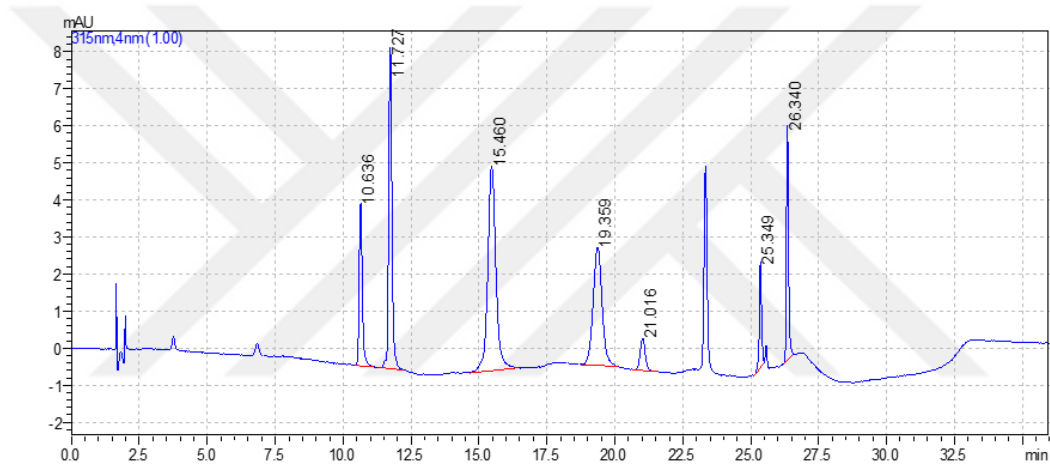
Vitis labrusca L.’nin fenolik bileşen analizleri için, antioksidan tayini için hazırlanan ekstraktan 25 mL alındı, bir rotary evaporatörde 40 C’de metanolün buharlaştırma işlemi gerçekleştirildi. Geriye kalan kuru madde 10 mL distile suda çözülerek sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Sulu çözelti 5 mL dietil eter ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon üç kez gerçekleştirildi ve her işlem sonunda fazların ayrılması beklendi, organik faz toplandı. Daha sonra sırasıyla 3 kez 5 mL etil asetat ile ekstrakte edildi. Ekstrakte edilme işleminden sonra balon jojeye alınan organik fazlar karıştırıldı, 40°C ve düşük basınç altında rotary evaporatörde kuruyana kadar buharlaştırıldı. Kalan kuru madde 5 mL metanolde çözülerek HPLC analizi için eppendorf tüplere alındı ve + 4°C’ de muhafaza edildi (Akyüz vd., 2014).

Farklı dalga boylarında eş zamanlı sinyal alınabilen diyot dizisi dedektörü (DAD) ile donatılmış bir HPLC-DAD sistemi (Shimadzu, Tokyo, Japonya) kullanılarak HPLC analizleri gerçekleştirildi. Ters faz C18 kolonda (150 mm x 4,6 mm id, 5 µm partikül; GL Sciences, Japonya) gradiyent elüsyon, mobil fazlar A: %2 asetik asit ve B: %70 asetonitril kullanılarak; 0-3 dk %5 B, 3-8 dk %5-15 B, 8-10 dk %15-20 B, 10-12 dk %20-25 B, 12-20 dk %25-40 B, 20-30 dk %40-80 B şeklinde gerçekleştirildi. Kolon sıcaklığı 30°C, akış hızı 1,0 mL/dk ve enjeksiyon hacmi 20 µL olarak uygulandı. Fenolik bileşen standartları seri seyreltme yapılarak farklı konsantrasyonlarda (0,5 – 25 mg/L) hazırlanmış, dış standart metoduyla kalibrasyon yapıldı.

Elde edilen sonuçlar mg/ 100g kuru madde olarak ifade edildi. Fenolik bileşen standartlarına ait kromatogram (280-315 nm) Şekil 18 ve 19’da fenolik bileşen standartları-alıkonma zamanları ise Tablo 9’da verildi.



Şekil 18. Standartlara ait kromatogram (280 nm)



Şekil 19. Standartlara ait kromatogram (315 nm)

Tablo 9. Fenolik bileşen standartları-alıkonma zamanları

Fenolik Bileşen Standartları	Dalga Boyu (nm)	Alıkonma Zamanı (Rt)
Gallik Asit	280	3,74
Protokatekuik Asit	280	6,83
Kateşin	280	10,28
Vanilik	280	11,50
Benzoik Asit	280	21,86
o-kumarik	280	23,33
t-sinamik	280	25,56
Klorojenik	315	10,64
Kafeik	315	11,73
p-kumarik	315	15,46
Ferulik Asit	315	19,36
Rutin	315	21,02
Kuersetin	315	25,35
Kamferol	315	26,34

2.2.9. Pankreatik Lipaz İnhibisyon Analizi

Çalışmada, pankreatik lipaz inhibisyonunun değerlendirilmesinde Kurihara'nın yöntemi kullanıldı (Kurihara vd., 2003). Bileşiklerin pankreatik lipaz inhibisyon özellikleri değerlendirilirken, domuz pankreatik lipazı (PPL) ve substrat olarak 4-metilumbelliferil oleat (4-MU oleat) kullanıldı. Çalışmada numunenin pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisi orlistat ile karşılaştırıldı.

Orlistat (0-30 µg/mL) ve numune ekstraktı (0-50 µg/mL) farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak, 15 mg/mL PPL ile 1:3 (v/v) oranında karıştırıldı ve 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

Reaksiyon karışımı; 25 µL seyreltilmiş ekstrakt + PPL çözeltisi, 50 µL 0,1 mM 4-MU oleat, 50 µL analiz tamponu olacak şekilde hazırlandı. Daha sonra hazırlanan bu karışım 37°C'de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Reaksiyonu durdurmak için 0,1 M Sodyum Sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$; pH=4.2) 0,1 mL eklendi.

Enzim etkisiyle gerçekleşen 4-MU oleatın hidrolizi sonucunda serbest bırakılan 4-metilumbelliferon miktarı, 355 nm uyarma ve 460 nm emisyon dalga boylarında spektrofotometrik olarak mikropłaka okuyucu ile ölçüldü. Tüm analizler üçlü tekrar şeklinde yapıldı.

Numune ekstraktının ve orlistatın inhibitör potansiyelleri, inhibitör içermeyen kontrol grubuna göre artık enzim aktiviteleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Elde edilen absorbans değerleriyle %inhibisyon hesabı yapıldı. Kullanılan formül aşağı ifade edildiği gibidir:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Abs}_{\text{Örnek}}}{\text{Abs}_{\text{Kontrol}}} \right) \times 100$$

Daha sonra dört parametrelı log-logistic regresyon analizi uygulanarak eğri grafiğı oluşturuldu ve IC_{50} değeri, maksimum enzim aktivitesinin %50'sini inhibe eden bileşik konsantrasyonu hesaplandı. Uyumlı eğri formülü aşağıda ifade edildiğı gibidir:

$$Y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + (10)^{(\log \text{IC}_{50} - X) * \text{HillSlope}}}$$

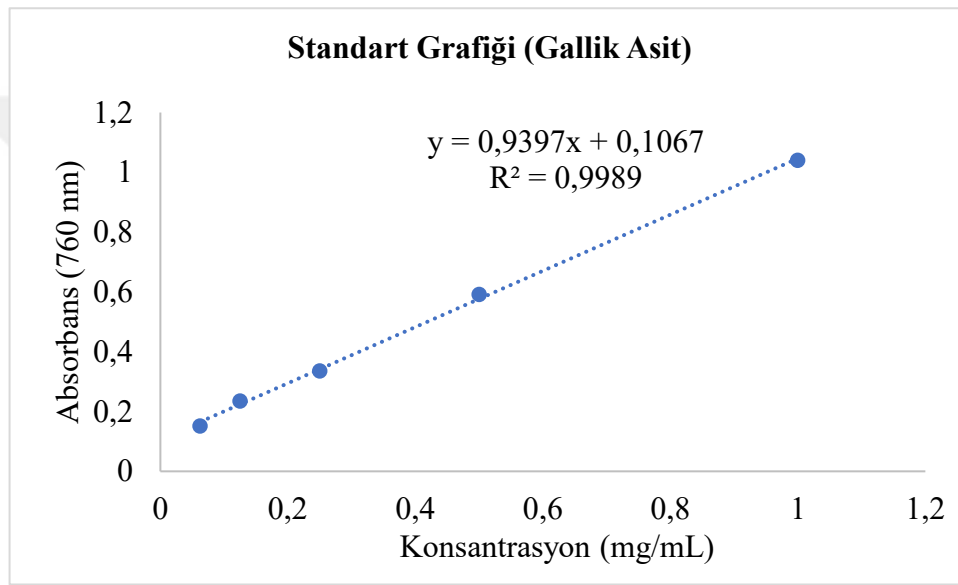
2.3. İstatistiksel Analiz

Antioksidan tayini için gerçekleştirilen analizlerde elde edilen sonuçlar Microsoft 365 Excel programı kullanılarak hesaplandı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. DPPH radikal süpürme testi, Microsoft 365 Excel programı kullanılarak hesaplandı ve maksimum enzim aktivitesinin %50'sini inhibe eden bileşik konsantrasyonu (IC_{50}) olarak ifade edildi. Lipaz inhibisyonu için IC_{50} değerlerinin hesaplanması, GraphPad Prism 10.5.0 programı kullanılarak dört-parametrelili log-logistic regresyon analizi ile gerçekleştirildi. IC_{50} değerleri için istatistiksel analizler, GraphPad Prism 10.5.0 programı kullanılarak Welch's t-test ile gerçekleştirildi. Değerler $p < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edildi. Tüm ölçümler üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

3.1. Folin-Ciocalteu Ayıracı (FCR) ile Toplam Fenolik Madde Miktarı Analizi Sonuçları

Toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu ayıracı kullanılarak gerçekleştirildi ve standart olarak gallik asit kullanıldı. *Vitis labrusca* L. ekstraktları yarı yarıya seyreltildi. 760 nm’de spektrofotometrik olarak gerçekleştirilen ölçüm sonrasında elde edilen absorbans değerleri ile standart grafiği çizildi (Şekil 20).



Şekil 20. Gallik asit standart grafiği

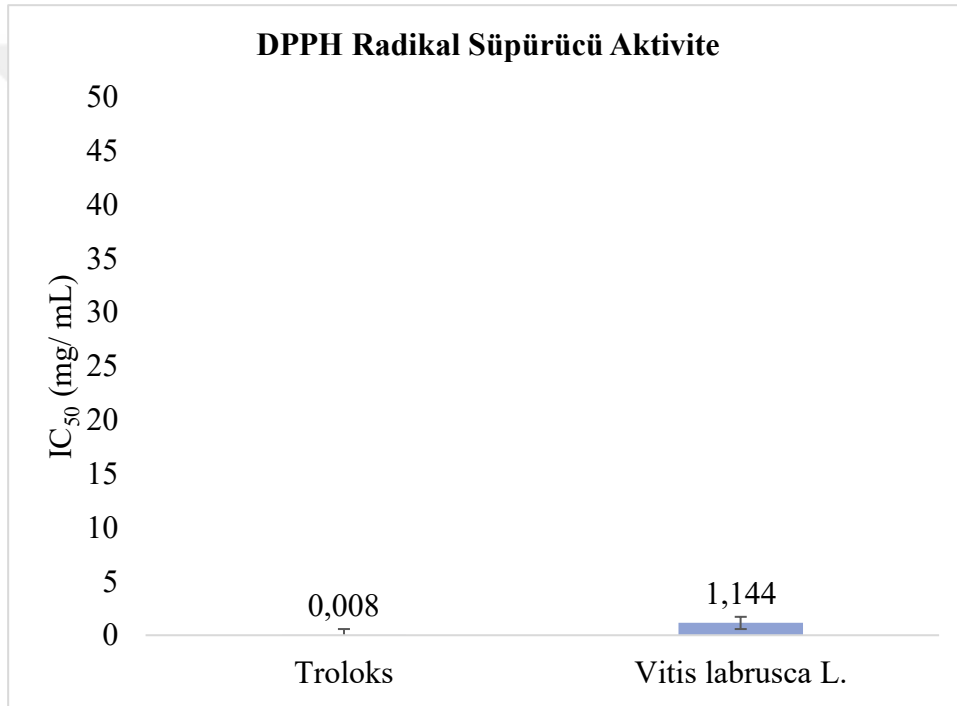
Elde edilen standart grafiğe göre *Vitis labrusca* L. ekstraktının toplam fenolik madde içeriği hesaplandı. 3 tekrar olarak gerçekleştirilen analizlerdeki sonuçların ortalaması alındı. Sonuçlar mg gallik asit (GAE) /g numune olarak ifade edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Toplam fenolik madde miktarı analizi sonuçları

Numune	Toplam Fenolik Madde Miktarı (mg GAE /g numune)
<i>Vitis labrusca</i> L.	5,35 ± 0,21

3.2. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) Radikal Süpürme Testi Sonuçları

Antioksidan içeriğin hesaplanmasında DPPH yöntemi kullanıldı. Standart olarak Troloks kullanıldı. Renk değişimde meydana gelen değişimin 517 nm dalga boyunda ölçümü sonrasında elde edilen absorbans değerleri ile Troloks ve *Vitis labrusca* L.'nin grafikleri çizildi. Bu grafikler üzerinden antioksidan içeriğin hesaplaması yapıldı. Değerler DPPH radikallerinin %50'sini süpüren madde miktarı IC₅₀ (inhibitory concentration, inhibitör konsantrasyonu) olarak ifade edildi. 3 tekrar olarak gerçekleştirilen analizlerde IC₅₀ değerlerinin ortalaması alındı. Sonuçlar mg/mL olarak ifade edildi (Şekil 21).

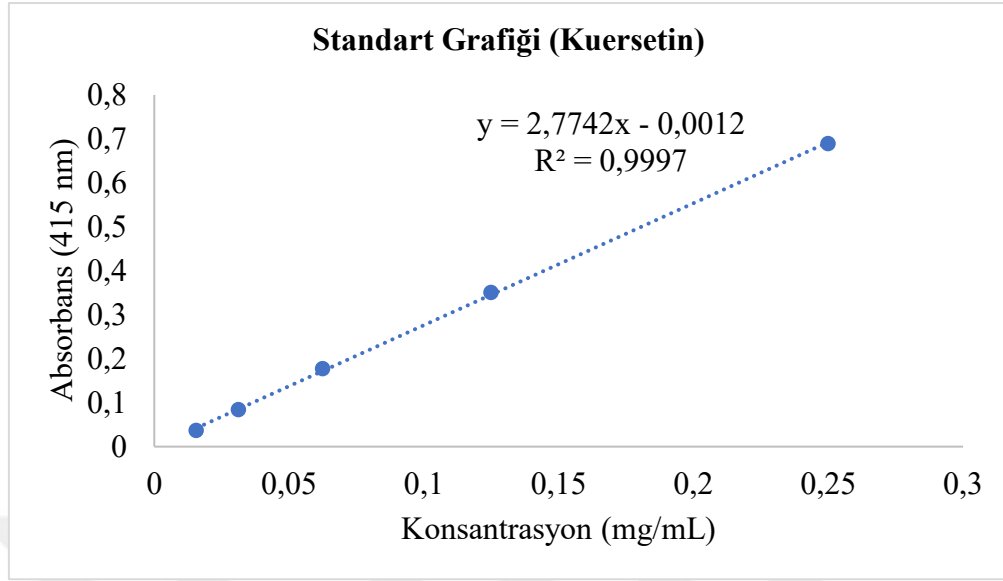


Şekil 21. DPPH radikal süpürme testi sonuçları

3.3. Toplam Flavonoid Madde Miktarı Sonuçları

Toplam flavonoid madde miktarı alüminyum klorür metoduna göre belirlendi. Standart olarak kuersetin kullanıldı ve analizler 3 tekrar şeklinde gerçekleşip ortalamaları alındı. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standardın (kuersetin) eğri grafiği çizildi (Şekil 22).

Çizilen standart grafiğine göre *Vitis labrusca* L.'nin toplam flavonoid madde miktarı hesaplandı. Sonuçlar kuersetin eşdeğeri olarak (mg kuersetin/ g numune) ifade edildi (Tablo 11).



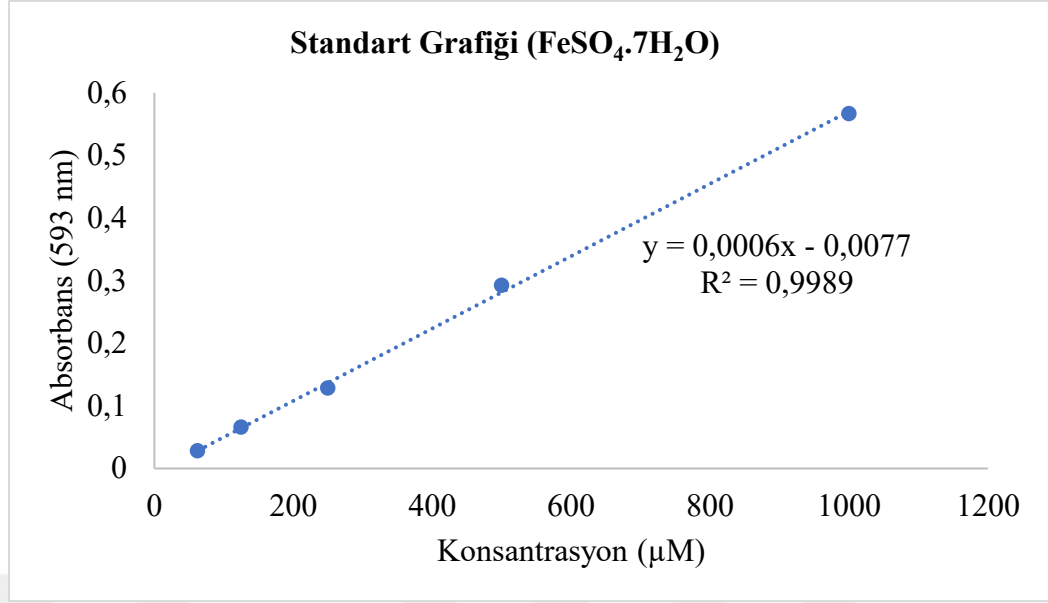
Şekil 22. Kuersetin standart grafiği

Tablo 11. Toplam flavonoid madde miktarı analiz sonuçları

Numune	Toplam Flavonoid Madde Miktarı (mg QUE /g numune)
<i>Vitis labrusca</i> L.	0,59 ± 0,02

3.4. Demir (III) İyon İndirgeyici/Antioksidan Güç (FRAP) Yöntemi Sonuçları

Demir (III) indirgeme esasına dayalı olan bu yöntem ile antioksidan kapasite tayininde, 593 nm dalga boyunda standart olarak kullanılan Demir (II) Sülfat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) ve *Vitis labrusca* L. ekstraktlarının absorbans değerleri okundu. Demir (II) Sülfatın farklı konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğri grafiği çizildi (Şekil 23). Grafik üzerinden *Vitis labrusca* L.'nin demir iyon indirgeyici gücü hesaplandı. Sonuçlar $\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / g numune olarak ifade edildi (Tablo 12).



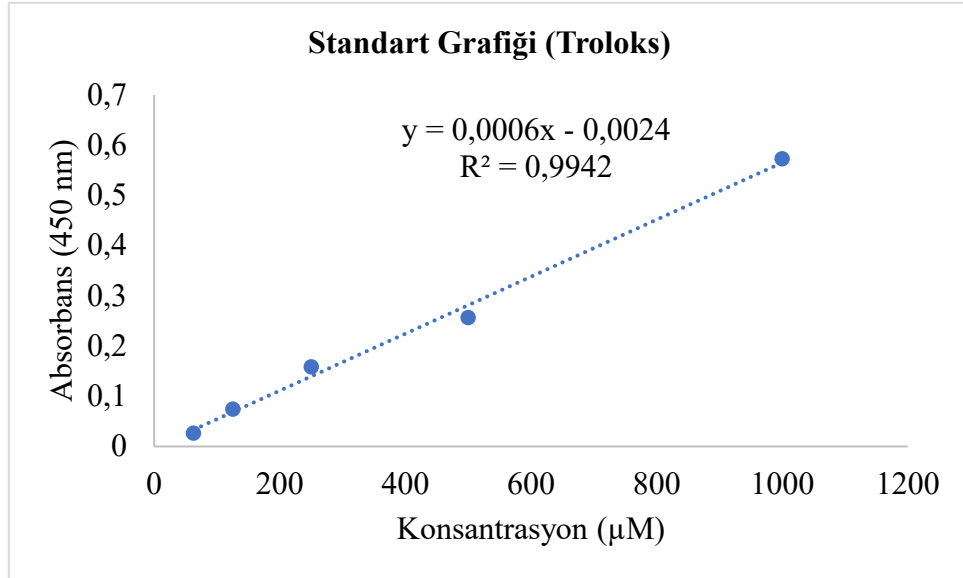
Şekil 23. FeSO₄ standart eğri grafiği

Tablo 12. FRAP yöntemi analiz sonuçları

Numune	Demir (III) İyon İndirgeyici Güç (FRAP) (µmol FeSO ₄ .7H ₂ O/ g numune)
<i>Vitis labrusca</i> L.	40,15 ± 0,74

3.5. CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) Yöntemi Sonuçları

CUPRAC (Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) yönteminde standart olarak Troloks kullanıldı. Standart ve *Vitis labrusca* L. 'nin farklı konsantrasyonlarının spektrofotometrik ölçümleri 450 nm de gerçekleştirildi. Troloks'un konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğri grafiği oluşturuldu (Şekil 24). Grafiğin denklemi üzerinden *Vitis labrusca* L. 'nin antioksidan kapasitesi belirlendi. Sonuçlar µM Troloks eşdeğeri (TEAC) olarak ifade edildi (Tablo 13).



Şekil 24. Troloks standart eğri grafiği

Tablo 13. CUPRAC analizi sonuçları

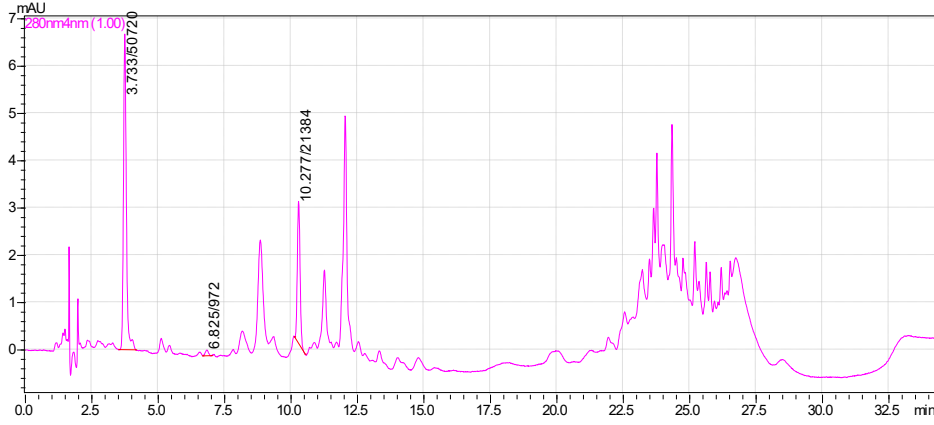
Numune	Bakır (II) İyonu İndirgeme (CUPRAC) (µM Troloks eşdeğeri (TEAC))
<i>Vitis labrusca</i> L.	82,67 ± 12,39

3.6. HPLC-DAD (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Diyot Dizisi Dedektörü) Analizi Sonuçları

Gerçekleştirilen HPLC analizi sonuçlarına göre, *Vitis labrusca* L. ekstraktında üç farklı fenolik bileşik (gallik asit-protokatekuik asit-kateşin) elde edilmiştir. *Vitis labrusca* L.'nin analiz sonucunda belirlenen fenolik bileşenlerin kromatogramları Şekil 25'te gösterilmiştir. Belirlenen fenolik bileşiklere ait dalga boyu, alıkonma zamanları ve konsantrasyonları Tablo 14'te gösterilmiştir. Elde edilen konsantrasyon değerlerine göre 100 g kuru maddede bulunan fenolik bileşen madde miktarları hesaplanmış ve Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. *Vitis labrusca* L.'nin belirlenen fenolik bileşen standartları

Fenolik Bileşik	Dalga Boyu (nm)	Alıkonma Zamanı (Rt)	Konsantrasyon (ppm-mg/L)	%
Gallik Asit	280	3,73	2,27	4,75
Protokatekuik Asit	280	6,82	0,45	0,94
Kateşin	280	10,28	5,04	10,57



Şekil 25. *Vitis labrusca* L.'nin analiz sonucunda belirlenen fenolik bileşenlerin kromatogramları (280 nm) (Gallik Asit-Protokatekuik Asit-Kateşin)

Tablo 15. Fenolik bileşen madde miktarları

Fenolik Bileşik	mg/ 25 mL	mg/ 100 g kuru ağırlık
Gallik Asit	0,06	2,38
Protokatekuik Asit	0,01	0,47
Kateşin	0,13	5,29

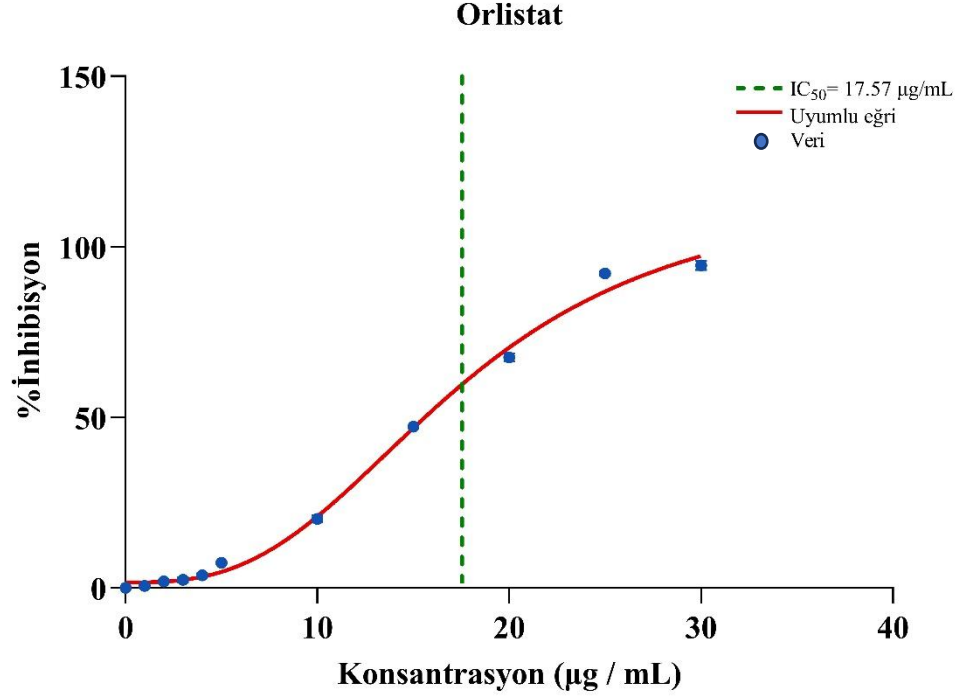
3.7. Pankreatik Lipaz İnhibisyon Analizi Sonuçları

Lipaz inhibisyonuna etkinin değerlendirilmesinde domuz pankreatik lipazı (PPL) ve 4-MU oleat kullanıldı. Orlistatin ve *Vitis labrusca* L.'nin inhibisyon etkisi spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Orlistatin farklı konsantrasyonlardaki (0-30 µg/mL) dozlarıyla elde edilen enzim aktivitesi ölçümleri üzerinden inhibisyon yüzdesi hesabı yapıldı ve doz-cevap eğrisi oluşturuldu. Eğri grafiği dört parametrelili log-logistic regresyon uygulanarak çizildi ve IC₅₀ değeri hesaplandı (Şekil 26).

Orlistatin eğim formülü aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$Y = 1.612 + \frac{118.0 - 1.612}{1 + \left(\frac{X}{17.57}\right)^{2.861}}$$

(Bottom: 1.612, Top: 118.0, HillSlope: 2.861)



Şekil 26. Orlistatın pankreatik lipaz inhibisyonu ($R^2= 0.9959$)

Orlistatın %50 inhibisyon sağladığı konsantrasyon (IC₅₀) değeri 17,57 µg/ml olarak hesaplandı ve bu değerin %95 güven aralığı 16.35-19.51 µg/mL olarak bulundu.

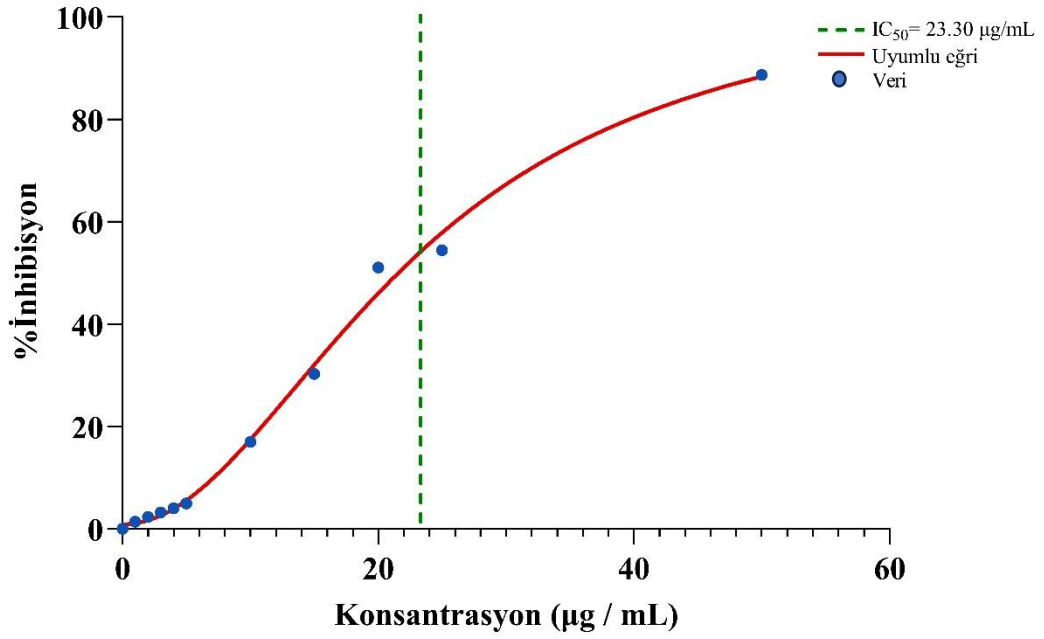
Vitis labrusca L. ekstraktının enzim inhibisyonu üzerine etkisi spektrofotometrik olarak incelendi. Farklı ekstrakt konsantrasyonları (0–50 µg/mL) ile ölçülen absorbans değerlerinden % aktivite ve inhibisyon oranları hesaplandı. Ardından log-logistic dört parametrelili model kullanılarak doz-cevap eğrisi oluşturuldu ve IC₅₀ değeri hesaplandı (Şekil 27).

Vitis labrusca L.'nin eğim formülü aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$Y = 0.8948 + \frac{107.3 - 0.8948}{1 + \left(\frac{X}{23.30}\right)^{2.001}}$$

(Bottom: 0.8948, Top: 107.3, HillSlope: 2.001)

Izabella Üzümü (*Vitis labrusca* L.)



Şekil 27. *Vitis labrusca* L.'nin pankreatik lipaz inhibisyonu ($R^2 = 0.9927$)

Vitis labrusca L. ekstraktının %50 inhibisyon sağladığı konsantrasyon (IC_{50}) yaklaşık 23.30 µg/mL olarak bulundu. Bu değerin %95 güven aralığı 17.58–30.34 µg/mL olarak hesaplandı.

Tablo 16. *Vitis labrusca* L. ve Orlistatin IC_{50} değerleri

Numuneler	IC_{50} (µg/ mL)	
<i>Vitis labrusca</i> L.	23,30 ^{a*} ± 0,73	p=0,0037
Orlistat	17,57 ± 0,17	

*: $p < 0,05$

a: *Vitis labrusca* L.'nin orlistattan istatistiki olarak farklılığını gösterir

4. TARTIŞMA

Obezite, vücutta enerji dengesindeki bozulmalar sonucunda ortaya çıkan, vücutta aşırı yağ birikimi ve bu yağ kütlesinin korunmasına sebep olan kronik, tekrar eden ve çok faktörlü bir hastalıktır. Etkili tedavi yöntemleri ile obezitenin sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılması önemlidir. Vücut ağırlığı kaybı ile insülin direnci, kan glukozu, obstrüktif uyku apnesi, depresyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ile ilişkili kanserler ve tüm sebeplere bağlı mortalite riskini azalmaktadır (Ahmad, 2024; Lingvay vd., 2024). Gerçekleştirilen bu çalışmada, *Vitis labrusca* L.'nin pankreatik lipaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi ortaya konularak, obezite tedavisinde potansiyel bir terapötik seçenek olabileceğinin gösterilmesi amaçlandı.

Ülkemizde yetiştiriciliği yaygın olan üzüm, taze ve kurutulmuş olarak tüketildiği gibi, şarap, sirke, meyve suyu gibi pek çok farklı formda da tercih edilen fonksiyonel bir gıdadır. Üzüm, polifenoller, vitaminler, mineraller ve diyet lifi açısından oldukça zengindir. Antioksidan etkisiyle birlikte sağlığın korunması ve iyileştirilmesinde önemli katkıları bulunmaktadır (Kara vd., 2025).

Antioksidanlar, gıdalarda ve insan vücudunda oksidatif reaksiyonları geciktiren ve engelleyen hayati öneme sahip bileşiklerdir. Gıda alanından tıp ve eczacılığa kadar pek çok sektörde antioksidanların güvenli, alternatif ve doğal kaynaklarının araştırılmasına ilgi son yıllarda artmaktadır (Hdt & Dnaw, 2023).

Gıda bileşenlerinin antioksidan kapasitesinin belirlenmesinde, Folin–Ciocalteu indirgeme kapasitesi testi (FCR), DPPH· radikal süpürme testi, bakır (II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite (CUPRAC) testi, Fe^{3+} indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) testi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Antioksidan aktiviteleri değerlendirmede birden fazla yöntemin kullanılması, potansiyel koruyucu etkiyi daha kapsamlı biçimde ifade etme açısından önemlidir (Gülçin, 2020).

Toplam fenolik madde miktarının belirlenmesinde Folin–Ciocalteu indirgeme kapasitesi testi (FCR) kullanıldı ve galik asit eşdeğeri olarak ifade edildi. Toplam fenolik içerik ile antioksidan kapasite arasında ilişki vardır ve yüksek fenolik bileşik içeriği yüksek antioksidan etki ile ilişkilendirilir. Bitki kaynaklı gıdalarda toplam fenolik madde miktarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan Folin- Ciocalteu

yöntemi, basit, tekrarlanabilir olma, sağlamlık gibi birçok avantaja sahipken, pH ve sıcaklığa duyarlı olma ve reaksiyon süresinin uzunluğu gibi sınırlılıklara da sahiptir (Flores-Chávez vd., 2024; Munteanu & Apetrei, 2021).

Bu çalışmada, *Vitis labrusca* L.'nin toplam fenolik madde miktarı 5,35 mg GAE/ g numune bulundu. V'elez ve arkadaşlarının (2023) gerçekleştirmiş olduğu çalışmada, farklı çözücülerde (su-etanol) hazırlanan *Vitis labrusca* özütlerinin toplam fenolik madde miktarı sulu çözeltide 6,82 mg GAE/g numune; etanol ile hazırlanmış çözeltide 6,71 mg GAE/ g numune; su-etanol (%50-%50) ile hazırlanan çözeltide 15,42 mg GAE/ g numune bulunmuştur. Çalışmada metanol ile hazırlanan üzüm ekstraktında elde edilen değer literatürle nispeten uyumlu bulundu.

Artvin ilinde yetiştirilen *Vitis labrusca* L.'nin antioksidan profilinin incelendiği bir çalışmada, toplam fenolik madde miktarı 113,54 ve 85,34 mg GAE/100 g ka olarak bulunmuştur. Hazırlanan ekstraksiyon yöntemleri çalışma ile benzerlik göstermektedir ve çalışmada elde edilen değer daha yüksek bulunmuştur. Literatürle kıyaslandığında elde edilen değerler arasındaki farkın sebebi olarak üzümlerin farklı yörelerde yetiştirilmiş olması söylenebilir (Kara vd., 2025).

Yapılan diğer bir çalışmada, metanol ile hazırlanan *Vitis labrusca* L. ekstraktlarının toplam fenolik madde miktarı incelenmiş olup; en yüksek değer kabuk kısmında (1519,68 mg GAE.kg⁻¹), daha sonra bütün meyvede (444,52 mg GAE.kg⁻¹) ve son olarak da çekirdekte (310,71 mg GAE.kg⁻¹) olduğu raporlanmıştır (Koca vd., 2021).

Burin ve arkadaşlarının (2014) yapmış olduğu çalışmada, İzabella (*Vitis labrusca* L.) üzümünün toplam fenolik madde miktarını 56,6 mg GAE/ 100 g olarak bulmuşlardır. Üzüm ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada, Trabzon, Eynesil ve Tirebolu yörelerine ait İzabella üzümünün etli kısımları incelendiğinde toplam polifenol içeriği en yüksek değer Tirebolu yöresine ait bulunmuştur (479,60 mg GAE/ 100 g) (Kavgacı vd., 2023).

Vitis labrusca L.'nin farklı türleri olan Bordeaux ve İzabella üzümünün incelendiği bir çalışmada sırasıyla toplam fenolik madde miktarı 63,31 ve 32,62 mg GAE/ g bulunmuştur. Kurt-Celebi ve arkadaşları (2020), farklı olgunlaşma evresinde incelenen üzümlerde toplam fenolik madde miktarını olgunlaşmış kırmızı üzümde

321,1 mg GAE/100 g bulmuşken, olgunlaşmış koyu mavi-siyah üzümlerde 334,4 mg GAE/ 100 g bulmuştur.

Bu bulgular, toplam fenolik madde miktarının üzüm türü, olgunlaşma evresi, yetiştirildiği coğrafi bölge ve kullanılan ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde edilen değerlerin literatürde bildirilen bazı çalışmalarla uyumlu, bazılarıyla ise daha düşük düzeyde bulunması, fenolik bileşiklerin çevresel ve biyolojik faktörlerden yüksek oranda etkilendiğini göstermektedir.

Antioksidanların serbest radikalleri temizleme kapasitesini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan DPPH testi, düşük maliyet, kolay yapılabilir olma, tekrarlanabilirlik, hızlı olma gibi avantajlara sahiptir. DPPH radikali ışığa karşı oldukça hassas, pH'a duyarlıdır. Çözeltilerin tazeliği, çözücü tipi ve miktarı, metal iyonların varlığı gibi etmenlerden de etkilenmektedir. DPPH testinin en önemli sınırlamalarından biri de sonuçların farklı eş değer birimiyle ifade edilmesidir. Troloks eşdeğeri, antioksidan aktivite yüzdesi veya IC₅₀ olarak rapor edilmesi, farklı çalışmalarda elde edilen sonuçları kıyaslamayı da zorlaştırmaktadır (Knez vd., 2025).

Vitis labrusca L.'nin antioksidan aktivitesinin belirlenmesinde DPPH yöntemini kullanan (Koca vd., 2021), antioksidan aktiviteyi IC₅₀ değeri üzerinde ifade etmiş olup, bütün meyvede sonucu 10,42 mg.mL⁻¹ olarak bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir araştırmada, *Vitis labrusca* L.'nin IC₅₀ değeri 15,94 mg.mL⁻¹ bulunmuştur (Borges, vd., 2019). *Vitis vinifera* cinsi üzerinde yapılan bir çalışmada, %50 ethanol ile hazırlanan üzüm ekstraktlarında IC₅₀ değeri 15,2 mg.L⁻¹ bulunmuştur (Andersone vd., 2023). İzabella üzümünün incelendiği farklı bir araştırmada, DPPH süpürücü etki değeri 188.02 µmol TEAC/ g olarak raporlanmıştır (Rockenbach, vd., 2011). Artvin ilinde yetiştirilen *Vitis labrusca* L.'nin DPPH radikal süpürücü etkisi ise 5,40 ve 6,82 mg/mL bulunmuştur (Kara vd., 2025). Bu çalışmada, *Vitis labrusca* L.'nin antioksidan içeriği DPPH serbest radikal süpürücü etki ile belirlendi ve IC₅₀ değeri 1,144 mg/ mL bulundu. Elde edilen sonuçlar ile atıfta bulunulan diğer sonuçları kıyasladığımızda radikal süpürücü etki düzeyi bu çalışmada daha yüksek düzeyde bulundu.

Bu çalışmada *Vitis labrusca* L.'nin toplam flavonoid içeriği 0,59 mg kuersetin/ g numune olarak bulundu. Elde edilen sonuçlara göre toplam flavonoid madde miktarlarının toplam fenolik madde miktarları ile doğru orantılı değişim gösterdi.

İzabella üzümünün meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini inceleyen bir çalışmada, toplam flavonoid madde miktarı 18,90 mg kuersetin/ 100 g ka olarak bulunmuştur (V'elez vd., 2023). *Vitis labrusca* L. ve *Vitis vinifera* L.'nin farklı olgunluk aşamalarının incelendiği bir çalışmada, tam çiçeklenmenin gerçekleşmesinden sonraki 263. (kırmızı renk-olgun) gün ve 293. (koyu mavi-siyah) günde toplanan üzümlerde toplam flavonoid madde miktarı incelenmiş ve *Vitis labrusca* L.'nin sonucu 27,2 mg kuersetin/ 100 g ka (263. Gün) ve 32,6 mg kuersetin/ 100 g ka (293. gün) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla toplam flavonoid madde miktarının tane gelişiminden etkilendiği gösterilmiştir (Kurt-Celebi vd., 2020). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar literatürle kıyaslandığında daha yüksek düzeyde bulundu. Kavgacı ve arkadaşlarının (2023) yapmış olduğu çalışmada, toplam flavonoid madde miktarı *Vitis labrusca* L.'nin etli kısmında ve çekirdekte ayrı ayrı incelenmiş, en yüksek miktarlarda Tirebolu yöresine ait üzümde bulunmuştur (47,80-60,50 mg kuersetin/ 100 g).

FRAP yöntemi ile antioksidan aktivite analizinde, elde ettiğimiz sonuçlar (40,15 $\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{g}$) (Koca vd., 2021) elde ettiği sonuçlara kıyasla daha yüksek bulundu (10,28 $\text{Fe}^{+2} \cdot \text{g}^{-1}$). Yapılan başka bir çalışmada Isabella ve Bordeaux çeşitleri incelenmiş ve FRAP değerleri sırasıyla 117,79 $\mu\text{mol TEAC}/\text{g}$ ve 208,43 $\mu\text{mol TEAC}/\text{g}$ bulunmuştur (Rockenbach vd., 2011). Trabzon, Eynesil ve Tirebolu yöresine ait *Vitis labrusca* L. üzümlerinin incelendiği başka bir çalışmada Tirebolu üzümünün etli kısım ve çekirdek kısmındaki antioksidan kapasitesi diğer yörelere ait üzümlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (32,39/ 141,07 $\mu\text{mol FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{g}$ numune) (Kavgacı vd., 2023). Barriga-Sanchez ve arkadaşlarının (2022), basınçlı etanol, basınçlı su ve farklı konsantrasyonlarda geleneksel etanol ekstraktlarıyla hazırlanmış üzümlerde, elde ettiği FRAP sonuçlarını kıyaslayacak olursak; basınçlı etanol ile elde edilen değer bütün meyvede 115,01 $\mu\text{mol TE}$ (troloks eş değeri) / g ka iken, %50 etanol içeren ekstrakta ise 45,07 $\mu\text{mol TE}/\text{g}$ ka olarak raporlanmıştır. *Vitis labrusca* L.'nin kabuk kısmı ile ilgili yapılan bir çalışmada metanol ve sulu çözeltilerle hazırlanmış numunelerin FRAP değerleri metanol ekstrakta 116 $\mu\text{M TEAC}$, %50 metanol-%50 su ekstrakta 153 $\mu\text{M TEAC}$ bulunmuşken sulu ekstrakta 58 $\mu\text{M TEAC}$ bulunmuştur (Kardil vd., 2024).

CUPRAC testi hem yağda çözünen hem de hidrofilik antioksidanlar için uygulanabilir. Kullanımı yaygın olan FRAP testine kıyasla glutatyon gibi belirli tiyol antioksidanları ölçme kapasitesine sahiptir. CUPRAC reaktifinin, DPPH gibi reaktiflerin aksine, hava, nem, güneş gibi durumlardan etkilenmediği raporlanmıştır (Munteanu & Apetrei, 2021).

Üzüm tanelerinin gelişim aşamalarının incelendiği bir çalışmada, CUPRAC yöntemi ile antioksidan kapasite belirlenmiş ve kırmızı-olgun üzümde 26,3 µmol TEAC/ g km; koyu kırmızı- siyah üzümde 33,5 µmol TEAC/ g ka bulunmuştur (Kurt-Celebi vd., 2020). Elde ettiğimiz veriler ile bu çalışma sonuçlarını kıyasladığımızda Rize yöresine ait *Vitis labrusca* L.'nin antioksidan kapasitesi daha yüksek bulundu ($82,67 \pm 12,39$ TEAC/ g numune).

Yapılan HPLC analizi sonucunda, *Vitis labrusca* L.'nin metanol ekstraktında üç farklı fenolik bileşik tespit edildi. Kateşin, en yüksek konsantrasyona sahip fenolik bileşik olarak tespit edildi. En yüksek düzeyde bulunan ikinci fenolik bileşik gallik asit iken, ekstrakt içerisinde en düşük düzeyde bulunan fenolik bileşik ise protokatekuik asit oldu. Çalışmada elde edilen sonuçlar, *Vitis labrusca* L. özellikle kateşin açısından zengin bir fenolik bileşik kaynağı olabileceğini gösterdi. Karadeniz bölgesinde yetişen *Vitis vinifera* L. ve *Vitis labrusca* L.'nin antioksidan aktivitesi ve biyokimyasal bileşiklerinin incelendiği bir çalışmada, HPLC analiz sonuçlarına göre *Vitis labrusca* L. meyvesinde protokatekuik asit 24,115 µg /100 g ka bulunmuşken, gallik asit 30,9 µg /100 g ka, kateşin ise 195,215 µg /100 g ka bulunmuştur (Keskin vd., 2021). İzabella üzümünün incelendiği farklı bir çalışmada gallik asit 26,6 µg /100 g ka, protokatekuik asit 16,4 µg /100 g ka, kateşin 215,6 µg /100 g ka bulunmuştur (Burin vd., 2014). Artvin ilinde yetiştirilen üzümlerin (*Vitis labrusca* L.) HPLC analiz sonuçlarına göre gallik asit 27,4 µg /100 g ka, kateşin 195,4 µg /100 g ka bulunmuştur (Kara vd., 2025).

Çalışma sonuçları ile literatürü kıyasladığımızda farklı sonuçların görülme sebebi olarak, farklı ekstraksiyon yöntemleri, yetiştirilme bölgesinin farklılığı, farklı *Vitis labrusca* L. türlerinin incelenmesi ve üzümün farklı kısımlarının ayrı ayrı ele alınması gibi etmenler söylenebilir.

Günümüzde obezite tedavisinde, enerji alımının azaltılması, harcanan enerjinin artırılması, lipaz enziminin inhibisyonu, adiposit dokusunun farklılaşmasının

önlenmesi ve lipit metabolizmasının düzenlenmesi gibi farklı etki mekanizmalarına göre tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Pankreas tarafından salgılanan pankreatik lipaz enzimi trigliseritleri, gliserol ve yağ asitlerine hidrolizini gerçekleştirmektedir ve diyetle alınan trigliseritlerin emiliminde anahtar rol üstlenmektedir. Pankreatik lipaz inhibisyonu ile enerji alımının azaltılması yoluyla obezite tedavisi gerçekleştirilmektedir. Orlistat, pankreatik lipaz inhibitörü olarak obezitenin ilaç tedavisinde kullanılmaktadır (Kim vd., 2014).

Gilaburu (*Viburnum opulus*) bitkisinin pankreatik lipaz inhibitör aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, iki farklı ekstrakt ile hazırlanan bitkinin inhibitör aktivitesi IC₅₀ değeri olarak ifade edilmiş ve yarı saflaştırılmış fenolik ekstrakt ile hazırlanan içeriğin inhibitör aktivitesi ham ekstrakt ile hazırlanana kıyasla 3,5 kat daha güçlü bulunmuştur (3,29 ± 0,06 mg/mL). Daha yüksek fenolik konsantrasyonların daha güçlü anti-lipaz etki gösterdiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlar obezitenin tedavisi için kullanılan orlistat ile karşılaştırılmış, bitki özlerinin pankreatik lipaz üzerine inhibitör etkisinin daha zayıf olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Orlistat: 0,38 ± 0,00 µg/mL) (Podsedeck vd., 2020).

Maqsood ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, farklı ekstraksiyon koşulları altında su kabağının (*Lagenaria siceraria*) pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisi incelenmiş, kloroform, etil asetat ve sulu ekstraktların inhibitör etkisi orlistat yakın bulunmuştur. Çalışma sonucunda su kabağının pankreatik lipaz aktivitesinin inhibisyonunda etkili olduğu ve obezitenin kontrolünde meyvenin sulu kaynatılmış halinin düzenli olarak tüketilmesi önerilmiştir (Maqsood vd., 2017).

Bir başka çalışmada, farklı gelişim aşamalarında aronya meyvesinin anti-lipaz aktivitesi incelenmiş, olgunlaşmamış meyvelerin yarı olgun ve olgun meyveye kıyasla en etkili lipaz inhibitörü olduğu raporlanmıştır. Orlistat ile IC₅₀ değerleri kıyaslandığında meyvelerin çok daha düşük aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Sosnowska vd., 2022).

Ercan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, kırmızı üzüm, tarçın ve elmanın lipaz inhibisyonuna etkisi incelenmiş, en yüksek inhibitör etki tarçında (IC₅₀: 49,6 µg/ mL), sonrasında elmada (52,7 µg/ mL) en düşük etki ise kırmızı üzümde (*Vitis vinifera*)(581 µg/ mL) bulunmuştur. Çalışmada elde edilen sonuçlar ile

kıyasladığımızda *Vitis labrusca* L.'nin inhibitör etkisi daha yüksektir (23,30 µg/ mL) (Ercan & El, 2021).

Vitis labrusca posası özütünün pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisinin incelendiği başka bir çalışmada, orlistat (%93,01) ile elde edilen inhibisyon yüzdesi ile benzer yüzdelikler bulunmuş (%89,74), etkili bir inhibitör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Araştırmada, pankreatik lipazın inhibisyonundan sorumlu fenolik bileşikler antosiyanidinler olarak ifade edilmiştir (Borges vd., 2019).

Yapılan bir çalışmada fenolik bileşiklerin lipaz inhibisyonuna etkisi incelenmiş, en güçlü inhibitör etki hidroksibenzoik asitlerden salisilik asit ve p-hidroksibenzoik asitte görülmüştür. Hidroksisinnamik asit türevlerinden ise sinamik ve kafeik asitte inhibitör etkisi yüksek bulunmuştur (Karamac & Amarowicz, 1996).

Rahim ve arkadaşlarının bazı flavonoidler ve flavonoid olmayan polifenollerin pankreatik lipaz enzimi üzerine inhibisyonunun incelendiği çalışmada, test edilen fenolik bileşiklerden sadece gallik asit, epigallokateşin ve epigallokateşin gallat diğerlerine kıyasla daha yüksek inhibisyon etki (IC₅₀; 387,2-237,3-391,2 µM) gösterdiği raporlanmıştır. Diğer çalışmalarda lipaz inhibisyonu özellikle antosiyaninler, proantosiyanidinler, flavan-3-oller (kateşin) ve fenolik asitlerin ilişkili olduğu tanımlanmıştır (Rahim vd., 2015).

Acı biberde tespit edilen kafeik asit, p-kumarik asit, kuersetin ve kapsaisinin domuz pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisi incelenmiş ve kuersetin en güçlü inhibitör olarak tespit edilmiştir (Martinez-Gonzalez vd., 2017).

Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) özütü ve seçilmiş fenolik bileşiklerin pankreatik lipaz aktivitesinin inhibisyonuna etkisi incelenmiş elde edilen sonuçlara göre en etkili fenolik bileşik gallik asit olarak tespit edilmiştir. Orlistattan daha düşük inhibisyon etkisi gösteren gallik asitin IC₅₀ değeri 10,1 µg/mL bulunmuştur (Orlistat IC₅₀: 0,65 µg/mL) (Bustanji vd., 2010).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre, obezitenin tedavisinde enzim inhibitörü olarak kullanılan orlistat, 30 µg/mL konsantrasyonda %94,55 inhibisyon etkisi gösterdi. Sonuçlar, Rize ilinde yetiştirilen *Vitis labrusca* L. ekstraktının pankreatik lipaz enzim aktivitesini konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiğini ortaya koydu. *Vitis labrusca* L. pankreatik lipaz enzimini anlamlı düzeyde inhibe etti ve özellikle 20 µg/mL üzerindeki konsantrasyonlarda %50'nin üzerinde inhibisyon

gösterdi. 50 µg/mL konsantrasyonda en yüksek inhibisyon görüldü ve %88,71 olarak ölçüldü. Üzüm ekstraktının pankreatik lipaz enzimi üzerinde güçlü etki gösterdiği, anti-obezite ajanı olarak doğal bir lipaz inhibitörü olabileceği görüldü. Enzim üzerindeki inhibisyon etkisinin HPLC analizi ile tespit edilen gallik asit, protocatekuik asit ve kateşin gibi fenolik bileşiklerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, *Vitis labrusca* L.'nin pankreatik lipaz inhibisyon potansiyeli orlistat ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi ve inhibitör etkinliğinin orlistat kadar yüksek olmamakla birlikte ($IC_{50}=23,30$ µg/ mL; orlistat $IC_{50}=17,57$ µg/ mL, $p<0,05$), doğal kaynaklı inhibitörler arasında dikkate değer derecede güçlü bir aktivite sergilediği ortaya konuldu. Bu bulgular, *Vitis labrusca* L.'nin obezitenin önlenmesi ve tedavisinde farmasötik ajanlara alternatif veya tamamlayıcı doğal bir aday olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuç

Son yıllarda, insanların yeterli ve dengeli beslenme ile daha sağlıklı bir hayata yönelimi, doğal kaynaklardan gelen antioksidanlara olan ilgiyi arttırmaktadır. Fenolik bileşiklerin doğal kaynaklarından biri olan üzüm ve üzümden elde edilen ürünler, diyet sürecinde önemli polifenol kaynaklarıdır. Fenolik bileşiklerin pek çok hastalığı önleme etkisi düşünüldüğünde, diyet sürecinde üzüm tüketimi önem arz etmektedir. Rize ilinde yetiştirilen İzabella üzümünün (*Vitis labrusca* L.) yüksek antioksidan etki gösterdiği çalışmada elde edilen sonuçlarla desteklenmektedir.

Obezitenin tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biri olan orlistat, pankreatik lipazın inhibisyonunu sağlayarak etki göstermektedir. Orlistat göz ardı edilemeyecek yan etkilere neden olmakla birlikte, kullanımı çocuklar, gebeler, yaşlılar ve kronik hastalığı bulunan bireylerde de sınırlıdır. Bu sebeple, iyi güvenlik profillerine sahip doğal kaynaklar aracılığıyla anti-obezite ajanlarının keşfi için son yıllarda gerçekleştirilen çalışmaların sayısı artmaktadır. Çalışmada İzabella üzümünün (*Vitis labrusca* L.) pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisi incelenmiş ve anti-obezitik ajan olarak etkinliği değerlendirilmiştir. İn vitro olarak orlistat kadar güçlü bir inhibitör etki göstermemiş olsa bile, elde edilen sonuçlara göre, İzabella üzümü pankreatik lipaz enzimi üzerinde doza bağımlı inhibitör etki gösterdi. İçerdiği fenolik bileşikler sayesinde doğal bir lipaz inhibitörü olabileceği, orlistat kullanımında meydana gelen yan etkilere kıyasla daha güvenli bir profil ile, obezite ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde veya destekleyici tedavi olarak tercih edilebileceği önerilmektedir.

5.2. Öneriler

1. *Vitis labrusca* L.'nin kabuk, posa ve çekirdek kısımları ayrı ayrı ele alınarak antioksidan aktivite analizleri ve enzim inhibisyon etkisi incelenebilir.
2. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda HPLC analizi ile fenolik bileşik tayini daha geniş standartlar eşliğinde gerçekleştirilebilir.
3. Antioksidan analizler ve pankreatik lipaz inhibisyonuna etkisi farklı ekstraksiyon yöntemleri ile hazırlanmış üzüm ekstraktlarıyla incelenebilir.

4. Gerçekleştirilen in-vitro çalışmanın bir sonraki aşaması olarak hücre kültürü çalışmaları, sonrasında in vivo hayvan deneyi çalışmaları yapılabilir.



KAYNAKÇA

- Ahmad, S. (2024). Obesity-Clinical, Surgical and Practical (2 b.). Cham, Switzerland: Springer.
- Akpoyraz, M., & Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. Ankara Tıp Mecmuası, 253-262.
- Aksoy, Y. (2002). Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. T. Klin. Tıp Bilimleri, 22, 442-448.
- Aksoydan, E. (2012). Yaşlılık ve beslenme. Ankara: Sağlık Bakanlığı.
- Aksu, M., & Bilgin, M. G. (2022). Folik asit ve hayatımızdaki yeri. İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(1), 66-77.
- Aktaş, M., Değirmenci, U., Kul Ercan, S., Tamer, L., & Atik, U. (2005). Redükte glutatyon ölçümünde HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerin karşılaştırılması. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 3(3), 95-99.
- Akyüz, E., Şahin, H., İslamoğlu, F., Kolaylı, S., & Sandra, P. (2014). Evaluation of Phenolic Compounds in *Tilia rubra Subsp. caucasica* by HPLC-UV and HPLC-UV-MS/MS. International Journal of Food Properties, 17, 331-343.
- Altınar, A., Atalay, H., & Bilal, T. (2017). Bir antioksidan olarak E vitamini. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3), 149-157.
- Andersone, A., Janceva, S., Lauberte, L., Krasilnikova, J., Zaharova, N., Nikolajeva, V., Telysheva, G. (2023). Lignocellulosic waste compounds for pancreatic lipase inhibition: Preliminary extraction by freon, obtaining of proanthocyanidins and testing on lipase activity. Metabolites, 13(922), 1-16.
- Anisimov , V., Popovich, I., Zabezhinski , M., Anisimov , S., Vesnushkin, G., & Vinogradova, I. (2006). Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. Biochimica et Biophysica Acta, 1757, 573-589.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., & Karademir, S. E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52(26).
- Arslan, T. (2023). Obezitede farmakolojik tedavi ve güncel yaklaşımlar. Toros Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Dergisi, 1(1), 15-43.
- Atak, E., & Uslu, M. E. (2018). Fenolik bileşikler, ekstraksiyon metotları ve analiz yöntemleri. MCBÜ Soma Meslek Yüksekokulu Teknik Bilimler Dergisi, 3(27), 39-48.

- Ayaz Seyhan, S. (2019). DPPH Antioksidan Analizinin Yeniden Değerlendirilmesi. Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi, 9(2), 125-135.
- Aydemir, B., & Karadağ Sarı, E. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. Kocatepe Veteriner Dergisi, 2(2), 56-60.
- Bagchi, K., & Puri, S. (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease. La Revue de Sante de la Mediterranee orientale, 4(2), 350-360.
- Barakat, B., & Almeida, M. (2021). Biochemical and immunological changes in obesity. Archives of Biochemistry and Biophysics, 703, 1-10.
- Barriga-Sanchez, M., Hiparraguirre, H., & Rosales-Hartshorn, M. (2022). Chemical composition and mineral content of Black Borgoña (*Vitis labrusca* L.) grapes, pomace and seeds, and effects of conventional and non-conventional extraction methods on their antioxidant properties. Food Science and Technology, 42, 1-9.
- Barut Uyar, B., & Sürücüoğlu, M. S. (2010). Besinlerdeki biyolojik aktif bileşenler. Beslenme ve Diyet Dergisi, 38(1-2), 69-76.
- Benzie, I., & Strain, J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “Antioxidant Power”: The FRAP assay. Analytical Biochemistry, 239(1), 70-76.
- Berberoğlu, Z., & Hocaoglu, Ç. (2021). Küresel sağlık sorunu ‘obezite’: Güncel bir gözden geçirme. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(3), 543-552.
- Blois, M. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature, 181, 1199-1200.
- Borges, J., Guedes da Silva Almeida, J., Ribeiro de Sá, J., Pires Bezerra, K., Fonseca Damasceno, P., Alves Reis, I., & Pontes de Siqueira Moura, M. (2019). Inhibition of pancreatic lipase and characterization by extracts from fruit pomaces cultivars grown in Brazilian Semiarid. Journal of Agricultural Studies, 7(4), 343-356.
- Burin, V., Ferreira-Lima, N., Panceri, C., & Bordignon-Luiz, M. (2014). Bioactive compounds and antioxidant activity of *Vitis vinifera* and *Vitis labrusca* grapes: Evaluation of different extraction methods. Microchemical Journal, 114, 155-163.
- Bustanji, Y., Issa, A., Mohammad, M., Hudaib, M., Tawah, K., Alkhatib, H., Al-Khalidi, B. (2010). Inhibition of hormone sensitive lipase and pancreatic lipase by Rosmarinus officinalis extract and selected phenolic constituents. Journal of Medicinal Plants Research, 4(21), 2235-2242.
- CDC. (2022). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/obesity/basics/consequences.html>

- Cena, H., & Calder, P. C. (2020). Defining a healthy diet: Evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients*, 12, 1-15.
- Ceyhun Sezgin, A. (2014). Meyve, sebze ve sağlığımız. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*.
- Chandrasekara, A. (2019). Phenolic Acids. *Encyclopedia of Food Chemistry*, 3, 535-545.
- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The signaling pathways in obesity-related complications. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 18, 1-20.
- Chang, C.-C., Yang, M.-H., Wen, H.-M., & Chern, J.-C. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178-182.
- Chen, L.-Y., Cheng, C.-W., & Liang, J.-Y. (2015). Effect of esterification condensation on the Folin-Ciocalteu method for the quantitative measurement of total phenols. *Food Chemistry*, 170, 10-15.
- Çaylak Adıgüznel, B. (2018). Üzüm ve fermente üzüm sularında bulunan resveratrol miktarını etkileyen faktörler. *Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi*, 11(2), 29-36.
- Çelik, H. (2004). *Kokulu Kara Üzüm Bağcılığı*. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi.
- de la Lastra, C., & Villegas, I. (2007). Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1156-1160.
- Demir, E. (2024). Toplu beslenme kurumlarında çalışan bireylerin obezite, beden algısı düzeyleri ve yeme tutumu değerlerinin incelenmesi. *Aydın Gastronomy*, 8(1), 31-42.
- Deveci, H., Nur, G., Kırpık, M., Harmankaya, A., & Yıldız, Y. (2016). Fenolik bileşik içeren bitkisel antioksidanlar. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 26-32.
- Doğru Pekiner, B. (2003). Vitamin E as an antioxidant. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(4), 243-267.
- Ekici, L., & Sağdıç, O. (2008). Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. *Gıda*, 33(5), 251-260.
- Emerenziani, S., Luca Guarino, M., Trillo Asensio, L., Altomare, A., Ribolsi, M., Balestrieri, P., & Cicala, M. (2020). Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease. *Nutrients*, 12(11), 1-14.

- Ercan, P., & El, S. N. (2021). Inhibitory effects of bioaccessible anthocyanins and procyanidins from apple, red grape, cinnamon on α -amylase, α -glucosidase and lipase. *Int J Vitam Nutr Res*, 91(1-2), 16-24.
- FDA. (2022). U.S. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market>
- Filippatos, T., Derdemezis, C., Gazi, I., Nakou, E., Mikhailidis, D., & Elisaf, M. (2008). Orlistat-associated adverse effects and drug interactions. *Drug Safety*, 31(1), 53-65.
- Flores-Chávez, B., Hernández-León, S., Guzmán-Elizalde, A. L., Espitia-López, J., & Garza-López, P. M. (2024). Methods for determination of antioxidant capacity of traditional and emergent crops of interest in Mexico: An overview. *Scientia Agropecuaria*, 15(4), 593-615.
- Garg, P., Awasthi, S., Horne, D., Salgia, R., & Singhal, S. (2023). The innate effects of plant secondary metabolites in preclusion of gynecologic cancers: Inflammatory response and therapeutic action. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1878.
- Garruti, G. (2009). Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reproductive BioMedicine*, 19(4).
- Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2022). Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants*, 11(1993), 1-18.
- Genç, C., & Köse, B. (2019). Obezite ve dürtüsellik. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(2), 95-104.
- Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., & Durmaz, Y. (2006). Algal antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi*, 23(1), 85-89.
- Gulcin, I., & Alwasel, S. (2023). DPPH radical scavenging assay. *Processes*, 11(2248), 1-20.
- Gülçin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology* (2020) 94:651–715, 94, 651-715.
- Güngör, Ş. (2019). Obezitenin tedavisinde geçmiş ve güncel bariatrik cerrahi uygulamaları. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 697-705.
- Hdt, M., & Dnaw, S. (2023). Advancing In vitro antioxidant activity assessment: A comprehensive methodological review and improved approaches for DPPH, FRAP and H2O2 Assays. *Journal of Natural & Ayurvedic Medicine*, 7(4), 1-7.
- He, Y., Hoskins, J., & McLeod, H. (2011). Copy number variants in pharmacogenetic genes. *Trends in Molecular Medicine*, 17, 244-251.

- Hou, X.-D., Qin, X.-Y., Hou, J., Tang, H., & Ge, G.-B. (2022). The potential of natural sources for pancreatic lipase inhibitors: a solution of the obesity crisis? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 17(12), 1295-1298.
- HSGM. (2023). Sağlıklı Yemek ve Fiziksel Aktivite Piramidi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/dokumanlar-6.html>
- HSGM, H. (2019). Sağlığım. <https://tektiklabilgielinde.saglik.gov.tr/index.php>
- Jomova, K., Alomar, S., Valko, R., Liska, J., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2025). Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 413, 1-44.
- Kara, Y., Aybar, M., & Kolaylı, S. (2025). Physicochemical, phenolic, and antioxidant profiles of *Vitis vinifera* L. and *Vitis labrusca* L. grapes from Artvin, Eastern Black Sea region. *Journal of Food Science*, 90, 1-11.
- Karabulut, G., & Yemiş, O. (2019). Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. *Akademik Gıda*, 17(4), 526-537.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
- Karamać, M., & Amarowicz, R. (1996). Inhibition of pancreatic lipase by phenolic acids examination in vitro. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 903-905.
- Karan, A. (2025). Obez bireylerde ağırlık yönetimi.
- Kardil, U., Akar, Z., & Özad Düzgün, A. (2024). Antibiofilm, antidiabetic and antioxidant potentials of *Vitis labrusca* L. skin extracts. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 9(4), 590-597.
- Kasapçopur Özel, G. S., & Birdane, Y. O. (2014). Antioksidanlar. *Kocateper Veteriner Dergisi*, 7(2), 41-52.
- Kavgacı, M., Yükcünç Okumuş, G., Keskin, M., Can, Z., & Kolaylı, S. (2023). Comparison of phenolic profile and antioxidant properties of pulp and seeds of two different grapes types (*Vitis vinifera* L. and *Vitis labrusca* L.) grown in Anatolia. *Chemistry Africa*, 6, 2463-2469.
- Kedare, S., & Singh, R. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of Food Science and Technology*, 48(4), 412-422.
- Keha, E., & Küfrevioğlu, Ö. (2022). *Biyokimya* (14 b.). İstanbul: Aktif Yayınevi.
- Keskin, N., Bilir Ekbic, H., Kaya, O., & Keskin, S. (2021). Antioxidant activity and biochemical compounds of *Vitis vinifera* L. (cv. 'Katıkara') and *Vitis labrusca* L. (cv. 'Isabella') grown in Black Sea Coast of Turkey. *Erwerbs-Obstbau* (2021, 63(1), 115-122.

- Kezimana, P., Dmitriev , A., Kudryavtseva, A., Romanova, E., & Melnikova , N. (2018). Secoisolariciresinol diglucoside of flaxseed and its metabolites: Biosynthesis and potential for nutraceuticals. *Frontiers in Genetics*, 9, 1-9.
- Kim, Y.-M., Lee, E.-W., Eom, S.-H., & Kim, T. (2014). Pancreatic lipase inhibitory stilbenoids from the roots of *Vitis vinifera*. 65(1), 97-100.
- Knez, E., Kadac-Czapska, K., & Grembecka, M. (2025). Evaluation of spectrophotometric methods for assessing antioxidant potential in plant food samples-A critical approach. *Applied Sciences*, 15(5925), 1-24.
- Koca, İ., Tekgüler, B., & Türkyılmaz, B. (2021). Bioactive properties of different parts of *Vitis labrusca* L. fruit. *Commagene Journal of Biology*, 5(2), 193-198.
- Koç, E., & Üstün, A. (2008). Patojenlere karşı bitkilerde savunma ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24(1-2), 82-100.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., & Yetiş, G. (2017). Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 5(1), 26-42.
- Konukoğlu, D., & Akçay, T. (1995). Glutasyon metabolizması ve klinik önemi. *T. Klin. Tıp Bilimleri*, 15, 214-218.
- Koraş Sözen, K. (2025). İntragastrik balon tedavisi ve hemşirenin rolü. *Niğde Tıp Dergisi*(3), 123-129.
- Koraş Sözen, K. (2025). İntragastrik balon tedavisi ve hemşirenin rolü. *Niğde Tıp Dergisi*(3), 123-129.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami, H., & Tanaka, T. (2003). Hypolipemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(3), 383-385.
- Kurt-Celebi, A., Colak, N., Hayirlioglu-Ayaz, S., Kostadinovic Velickovska, S., Ilieva, F., Esatbeyoglu, T., & Ayaz, F. (2020). Accumulation of phenolic compounds and antioxidant capacity during berry development in black 'Isabel' grape (*Vitis vinifera* L. x *Vitis labrusca* L.). *Molecules*, 25(3845), 1-23.
- Lingvay, I., Cohen, R., W le Roux, C., & Sumithran, P. (2024). Obesity in adults. *Lancet* 2024, 404, 972-987.
- Liu, Z., Wang, M., Zhang, C., Zhou , S., & Ji, G. (2022). Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 15, 695-711.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118-126.

- Lunagariya, N., Patel, N., Jagtap, S., & Bhutani, K. (2014). Inhibitors of pancreatic lipase: State of the art and clinical perspectives. *EXCLI Journal*, 13, 897-921.
- Lustig, R., Collier, D., Kassotis, C., Roepke, T., Kim, M., Blanc, E., Heindel, J. (2022). Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochemical Pharmacology*, 199, 1-22.
- Lutz, M., Cajas, Y., & Henríquez, C. (2012). Phenolics content and antioxidant capacity of Chilean grapes cv. País and Cabernet Sauvignon. *CyTA - Journal of Food*, 10(4), 251-257.
- Magalhaes, L., Segundo, M., Reis, S., & Lima, J. (2008). Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties. *Analytica Chimica Acta*, 613, 1-19.
- Maqsood, M., Ahmed, D., Atique, I., & Malik, W. (2017). Lipase inhibitory activity of *Lagenaria siceraria* fruit as a strategy to treat obesity. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(3), 305-310.
- Martinez-Gonzalez, A., Alvarez-Parrilla, E., Díaz-Sánchez, Á., de la Rosa, L., Núñez-Gastélum, J., Vazquez-Flores, A., & Gonzalez-Aguilar, G. (2017). In vitro Inhibition of pancreatic lipase by polyphenols: A kinetic, fluorescence spectroscopy and molecular docking study. *Food Technology Biotechnology*, 55(4), 519-530.
- Meral, R., Doğan, İ. S., & Kanberoğlu, G. S. (2012). Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 45-50.
- Milardovic', S., Ivekovic, D., & Grabaric', B. (2006). A novel amperometric method for antioxidant activity determination using DPPH free radical. *Bioelectrochemistry*, 68, 175-180.
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A., & Zujko, M. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68-78.
- Muhsiroğlu, Ö. (2017). Flavonoller, kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıklar ve kanser. *Beslenme Diyet Dergisi*, 45(2), 178-184.
- Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3380), 1-30.
- Müller, T., Blüher, M., Tschöp, M., & DiMarchi, R. (2022). Anti- obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21, 201-223.
- Nicoli, M. C., Anese, M., & Parpinel, M. (1999). Influence of processing on the antioxidant properties of fruit and vegetables. *Trends in Food Science & Technology*, 94-100.

- Özkaynak Kanmaz, E., & Ova, G. (2012). Keten tohumunun yapısındaki fenolik bileşikler. *Akademik Gıda*, 10(4), 85-90.
- Panche, A., Diwan, A., & Chandra, S. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 4(47), 1-15.
- Patel, J., Hardaswani, D., Patel, J., Saiyed, F., Goswami, R., Saiyed, T., Amin, T. (2025). Comparative Effectiveness of Semaglutide, Liraglutide, Orlistat, and Phentermine for Weight Loss in Obese Individuals: A Systematic Review. *Cureus*, 17(3), 1-18.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89-96.
- Podsedeck, A., Zakłos-Szyda, M., Polka, D., & Sosnowska, D. (2020). Effects of *Viburnum opulus* fruit extracts on adipogenesis of 3T3-L1 cells and lipase activity. *Journal of Functional Foods*, 73, 1-10.
- Rahim, A., Takahashi, Y., & Yamaki, K. (2015). Mode of pancreatic lipase inhibition activity in vitro by some flavonoids and non-flavonoid polyphenols. *Food Research International*, 75, 289-294.
- Rankin, W., & Wittert, G. (2015). Anti-obesity drugs. *Current Opinion in Lipidology*, 26(6), 536-543.
- Raposo, F., Borja, R., & Gutiérrez-González, J. (2024). A comprehensive and critical review of the unstandardized Folin-Ciocalteu assay to determine the total content of polyphenols: The conundrum of the experimental factors and method validation. *Talanta*, 272, 1-10.
- Rehman, T., Shabbir, M., Inam-Ur-Raheem, M., Manzoor, M., Ahmad, N., Liu, Z., . . . Siddeeg, A. (2020). Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science and Nutrition*, 8, 4696-4707.
- Reiter, R., Mayo, J., Tan, D., Sainz, R., Alatorre-Jimenez, M., & Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*, 61, 253-278.
- Renn, K., & Goldschmidt, S. (2006). Zweiwertiger Stickstoff: Über das α , α -Diphenyl- β -trinitrophenyl-hydrazyl. (IV. Mitteilung über Amin-Oxydation). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 55, 628-643.
- Rize Ziraat Odası. (2015). Rize Ziraat Odası. <https://rizeziraatodasi.com/kokulu-uzum/>
- Rockenbach, I., Rodrigues, E., Gonzaga, L., Caliari, V., Genovese, M., de Souza Schmidt Gonçalves, A., & Fett, R. (2011). Phenolic compounds content and antioxidant activity in pomace from selected red grapes (*Vitis vinifera* L. and *Vitis labrusca* L.) widely produced in Brazil. *Food Chemistry*, 127, 174-179.

- Rodgers, R., Tschöp, M., & Wilding, J. (2012). Anti-obesity drugs: past, present and future. *Disease Models & Mechanisms*, 5, 621-626.
- Seifried, H., Anderson, D., Fisher, E., & Milner, J. (2007). A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(9), 567-579.
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects - A review. *Journal of Functional Foods*, 18, 820-897.
- Shinde, A., Ganu, J., & Naik, P. (2012). Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress: A Review. *Journal of Dental & Allied Sciences*, 1(2), 63-66.
- Silva, A., Silva, V., Igrejas, G., Aires, A., Falco, V., Valentão, P., & Poeta, P. (2023). Phenolic compounds classification and their distribution in winemaking by-products. *European Food Research and Technology*, 249, 207-239.
- Singla, P., Bardoloi, A., & Parkash, A. (2010). Metabolic effects of obesity: A review. *World Journal of Diabetes*, 1(3), 76-88.
- Slinkard, K., & Singleton, V. (1977). Total phenol analysis: Automation and comparison with manual methods. *Am. J. Enol. Viticult*, 28, 49-55.
- Snel, M., Jonker, J., Schoones, J., Lamb, H., de Roos, A., Pijl, H., Jazet, I. (2012). Ectopic fat and insulin resistance: Pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *International Journal of Endocrinology*, 1-17.
- Sosnowska, D., Kajszyk, D., & Podsedek, A. (2022). The effect of different growth stages of black chokeberry fruits on phytonutrients, anti-lipase activity, and antioxidant capacity. *Molecules*, 27(8031), 1-17.
- Sosnowska, D., Podsedek, A., Kucharska, A., Redzynia, M., Opechowska, M., & Koziolkiewicz, M. (2016). Comparison of in vitro anti-lipase and antioxidant activities and composition of commercial chokeberry juices. *Eur Food Res Technol*, 242, 505-515.
- Staniewicz, A., & Kenney, W. (2017). Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutrition Reviews*, 75(1), 61-70.
- Sukumaran, N., Amalraj, A., & Gopi, S. (2019). Neuropharmacological and cognitive effects of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst – A review on its mechanistic aspects. *Complementary Therapies in Medicine*, 44, 68-82.
- Şener, G., & Yeğen, B. (2009). İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim*, 22(3), 5-13.
- Şengün, F. Ş., & Özenoğlu, A. (2022). Flavonoidlerin kanser gelişimi ve seyri üzerine etkileri. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 57-65.

- Tahmaz, H., Yüksel Küskü, D., Söylemezoğlu, G., & Çelik, H. (2022, Mayıs). *Vitis labrusca* L. genotiplerinin fenolik bileşik ve antioksidan kapasite içerikleri. *Journal of Tekirdag Agricultural Faculty*, 19(2), 318-331.
- Tanakol, R. (2003). Obezite tedavisinde orlistat. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2, 87-97.
- Tanyeri, M. T. (2023). Tüketicilerin Meyve ve Sebze Tüketim Alışkanlıklarının Belirlenmesi: Ankara İli Örneği. *Tarım Ekonomisi Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 27-42.
- TEMD, T. (2024). Obezite tanı ve tedavi kılavuzu (11 b.). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
- Temel, Y., Bozkuş, T., Karagözoğlu, Y., & Çiftçi, M. (2017). Glutasyon redüktaz enziminin (GR) Japon bıldırcın (*Coturnix coturnix japonica*) eritrositlerinden saflaştırılması ve karakterizasyonu. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 143-150.
- Toaldo, I. M., Cruz, F. A., Alves, T., Santos de Gois, J., Borges, D., Pamplona Cunha, H., Bordignon-Luiz, M. (2015). Bioactive potential of *Vitis labrusca* L. grape juices from the Southern Region of Brazil: Phenolic and elemental composition and effect on lipid peroxidation in healthy subjects. *Food Chemistry*, 173, 527-535.
- Toprak, İ., Şentürk, Ş., Yüksel, B., Özer, H., Çakır, B., & Bideci, A. E. (2002, Haziran). Toplumun beslenmede bilinçlendirilmesi. Saha personeli için toplum beslenmesi programı eğitim materyali. Ankara: Sağlık Bakanlığı-Hacettepe Üniversitesi.
- Torres, P., Osaki, S., Silveira, E., dos Santos, D., & Chow, F. (2024). Comprehensive evaluation of Folin-Ciocalteu assay for total phenolic quantification in algae (Chlorophyta, Phaeophyceae, and Rhodophyta). *Algal Research*, 80, 1-14.
- TÜBER. (2022). Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). Ankara: Sağlık.
- Tüfekçi Alphan, M. (2014). Hastalıklarda beslenme tedavisi (2 b.). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
- TÜİK, T. İ. (2022). Türkiye Sağlık Araştırması.
- TÜİK, T. İ. (2024). Yıllara göre üzüm üretimi.
- Uylaşer, V., & İnce, K. (2008). Şaraptaki antioksidanlar ve fenolik bileşikler. Türkiye 10.Gıda Kongresi, (s. 1151-1154). Erzurum.
- V'elez, M., Llano-Ramirez, M., Ramon, C., Rojas, J., Bedoya, C., Arango-Varela, S., & Santa-Gonz'alez, G. (2023). Antioxidant capacity and cytotoxic effect of an optimized extract of isabella grape (*Vitis labrusca*) on breast cancer cells. *Heliyon*, 1-24.

- Velioğlu, S. (2000). Doğal antioksidanların insan sağlığına etkileri. *Gıda*, 25(3), 167-176.
- Verma, S., & Hussain, M. (2017). Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(1), 73-79.
- Watanabe , K., Kinoshita, H., Okamoto, T., Sugiura, K., Kawashima , S., & Kimura , T. (2025). Antioxidant properties of albumin and diseases related to obstetrics and gynecology. *Antioxidants*, 14(55), 1-19.
- WHO. (2025). Dünya Sağlık Örgütü. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- WHO, D. S. (2020). Sağlıklı Beslenme. Dünya Sağlık Örgütü: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- Wu, L., Sedgwick, A., Sun, X., Bull, S., He, X., & James, T. (2019). Reaction-Based Fluorescent Probes for the Detection and Imaging of Reactive Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Species. *Accounts of Chemical Research*, 52(9), 2582-2597.
- Yalçın, A., Eseryel, S., Alakbarova, N., Altınoluk, T., Avcılar, C., Güven, Ü., Biçim, G. (2022). Serbest Radikaller ve Antioksidanlar. İstanbul: Marmara Üniversitesi Yayınevi.
- Yalçınkaya, A. (2025). Keten tohumu (*Linum usitatissimum* L.) fitokimyasalları ve obezite ilişkisi. H. Baygut, & Y. Beyhan içinde, *Sağlık Bilim: Beslenme I* (s. 149-168).
- Yetkin, İ., & Çimen, A. R. (2010). Obezite tedavisinde diyet ve egzersiz. *Mised*, 1-7.
- Yu, L., Haley, S., Perret, J., Harris, M., Wilson, J., & Qian, M. (2002). Free radical scavenging properties of wheat extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 1619-1624.
- Zhao, M., Wang, B., Li, L., & Zhao, W. (2023). Anti-obesity effects of dietary fibers extracted from flaxseed cake in diet-induced obese mice. *Nutrients*, 15(1718), 1-17.