



**TÜRKİYE’DE SATILAN *VITIS VINIFERA* L. EKSTRESİ İÇEREN PREPARATLARDA  
RESVERATROL TAYİNİ**

**DUYGU ŞAHAN ÖZDEMİR**

**UZMANLIK TEZİ  
FİTOFARMASİ UZMANLIK PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**EKİM 2021**

Duygu ŞAHAN ÖZDEMİR tarafından hazırlanan “Türkiye’de Satılan *Vitis vinifera* L. Ekstresi İçeren Preparatlarda Resveratrol Tayini” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Fitofarmasi Uzmanlık Programında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Başkan:** Prof. Dr. Esra AKKOL

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Üye:** Prof. Dr. Mehmet Levent ALTUN

(Ankara Üniversite, Eczacılık Fakültesi)

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Tez Savunma Tarihi: 21 Ekim 2021

Jüri üyeleri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN  
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Dekani

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kuralllarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurullar çerçevesinde elde ettiğimi,
  - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
  - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
  - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
  - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- Bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Duygu ŞAHAN ÖZDEMİR

21.10.2021

TÜRKİYE’DE SATILAN *VITIS VINIFERA* L. EKSTRESİ İÇEREN PREPARATLARDA  
RESVERATROL TAYİNİ  
(Uzmanlık Tezi)

Duygu ŞAHAN ÖZDEMİR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
ECZACILIK FAKÜLTESİ  
Ekim 2021

ÖZET

Bu tez çalışmasında, ülkemizdeki eczanelerde satılan 11 adet *Vitis vinifera* L. (üzüm) çekirdek ekstresi/resveratrol içeren takviye edici gıda örneği temin edilerek, etiketlerinde beyan edilen resveratrol miktarını incelemek amacıyla fitokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ince tabaka kromatografisi (İTK) ve sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (LC-QTOF-MS) yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca örneklerin antioksidan aktivitelerinin tayini için; 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü aktivitesi, *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamin (DMPD<sup>•+</sup>) radikal süpürücü aktivite, demir indirgeme antioksidan gücü (FRAP) yöntemi ve metal- şelasyon yöntemleri uygulanmıştır. Analiz edilen 11 örnekten yalnızca bir tanesinin GMP gereklilikleriyle uyumlu (%95-105 aktif bileşen içeriği) olduğu belirlenirken, diğer örneklerin içeriklerinin ise etiket beyan bilgilerine uygun olmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular; halk sağlığı açısından takviye edici gıdalardan beklenen sağlığı koruyucu etkinin sağlanması için GMP kurallarına uygun olarak üretilmesi, etiket beyanında verilen içeriği karşılaması ve eczacı danışmanlığında sadece eczanelerde satılmasının önemine bir kez daha işaret etmiştir.

Bilim Kodu : 1017  
Anahtar kelimeler : *Vitis vinifera* L., resveratrol, antioksidan aktivite, takviye edici gıda, GMP, LC-QTOF-MS  
Sayfa Adedi : 115  
Danışman : Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN

DETERMINATION OF RESVERATROL IN PREPARATIONS CONTAINING *VITIS*  
*VINIFERA* L. EXTRACT SOLD IN TURKEY

(Specialty Thesis in Phytopharmacy)

Duygu ŞAHAN ÖZDEMİR

GAZİ UNIVERSITY

FACULTY OF PHARMACY

October 2021

**ABSTRACT**

In this thesis study, phytochemical analyses were carried out to test the declared amount of resveratrol on the label of 11 *Vitis vinifera* L. (grape) seed extract/resveratrol containing dietary supplements sold in pharmacies. For this purpose, thin layer chromatography (TLC) and liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) methods were employed. In addition, for determination of the antioxidant activities of the samples; 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH) free radical scavenging activity, *N,N*-dimethyl-*p*-phenylenediamine (DMPD<sup>•+</sup>) radical scavenging activity, ferric-reducing antioxidant power (FRAP), and metal-chelation activities were performed. It was determined that, among the tested samples, only one, out of 11 samples, complied with the GMP requirements (95-105% active ingredient content), whereas the contents of the other samples were not in accordance with the label information. Our findings indicated once more importance of that all dietary supplements must be produced in accordance with GMP rules, meet the content given in the label declaration, and must be sold in pharmacies under pharmacist consultancy in order to ensure the expected health-benefiting effect by dietary supplements in terms of public health.

Science Code : 1017

Key Words : *Vitis vinifera* L., resveratrol, antioxidant activity, dietary supplement,  
GMP, LC-QTOF-MS

Page Number : 115

Supervisor : Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yardımcı olan, emeğini, vaktini ve desteğini benden esirgemeyen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Eczacılıkta Uzmanlık Programları Kurum Yöneticisi değerli danışman hocam Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Fitofarmasi Bilim Dalı Başkanı ve Program Yürütücüsü Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ'e,

Çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı araştırma görevlileri ile öğretim üyelerine,

Başarımdaki katkıları çok büyük olan bana her zaman güvenen her koşulda ve her kararında beni destekleyen ailem ve eşim Ateş ÖZDEMİR'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda materyal olarak kullanılan takviye edici gıda örneklerini temin etmemde yardımcı olan sevgili arkadaşım Ayşenur ERDOĞAN'a teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                     | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| ÖZET .....                                                                          | iv    |
| ABSTRACT .....                                                                      | v     |
| TEŞEKKÜR .....                                                                      | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                   | vii   |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ .....                                                          | x     |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....                                                            | xi    |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                                                            | xiii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                                       | xiv   |
| 1. GİRİŞ .....                                                                      | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                             | 6     |
| 2.1. Botanik Bölüm .....                                                            | 6     |
| 2.1.1. <i>Vitis</i> L. cinsinin taksonomik yeri .....                               | 6     |
| 2.1.2. Vitaceae familyası .....                                                     | 6     |
| 2.1.3. <i>Vitis</i> L. cinsi .....                                                  | 8     |
| 2.1.4. <i>Vitis vinifera</i> L. ....                                                | 9     |
| 2.1.5. <i>Vitis vinifera</i> 'nın yayılışı ve tarihçesi .....                       | 10    |
| 2.2. Kimyasal Bölüm .....                                                           | 12    |
| 2.2.1. Fenolik bileşikler .....                                                     | 12    |
| 2.2.3. Sabit Yağ .....                                                              | 20    |
| 2.2.4. Terpen türevleri .....                                                       | 21    |
| 2.2.5. Aminoasitler ve vitaminler .....                                             | 22    |
| 2.2.6. Enzimler .....                                                               | 22    |
| 2.2.7. Ozlar ve diğer bileşikler .....                                              | 23    |
| 2.3. Resveratrolün Kimyasal Yapısı, Bulunduğu Bitkiler ve Bitkide Biyosentezi ..... | 23    |

|                                                                   | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.5. <i>V. vinifera</i> 'nın Biyolojik Aktiviteleri .....         | 26           |
| 2.5.1. Antioksidan aktivite .....                                 | 26           |
| 2.5.2. Antidiyabetik aktivite.....                                | 29           |
| 2.5.3. Antimikrobiyal aktivite.....                               | 31           |
| 2.5.4. Antiviral aktivite.....                                    | 32           |
| 2.5.5. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....               | 33           |
| 2.6.5. Antihipertansif aktivite .....                             | 35           |
| 2.5.6. Lipit profili üzerine etkileri.....                        | 35           |
| 2.5.7. Karaciğer üzerine etkileri .....                           | 37           |
| 2.5.8. Anti-enflamatuvar aktivite.....                            | 37           |
| 2.5.9. Antikanser aktivite.....                                   | 39           |
| 2.5.10. Dermatolojik etkileri .....                               | 40           |
| 2.5.11. Antiplatelet aktivite .....                               | 42           |
| 2.5.12. Diğer biyolojik aktiviteleri .....                        | 42           |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                           | 44           |
| 3.1. Gereçler .....                                               | 44           |
| 3.2. Yöntemler.....                                               | 46           |
| 3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi Analizi .....                   | 46           |
| 3.2.2. LC-QTOF-MS Analizi .....                                   | 46           |
| 3.2.3. Antioksidan Aktivite Testleri.....                         | 48           |
| 4. BULGULAR.....                                                  | 53           |
| 4.1. İTK Analizine Ait Bulgular .....                             | 53           |
| 4.2. LC-Q-ToF-MS Analizlerine Ait Bulgular .....                  | 53           |
| 4.3. Antioksidan Aktivite Tayinlerine Ait Bulgular.....           | 60           |
| 4.3.1. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular ..... | 60           |

|                                                                   | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| 4.3.2. DMPD Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular ..... | 61           |
| 4.3.3. Metal Şelasyon Aktivite Tayinine Ait Bulgular .....        | 61           |
| 4.3.4. FRAP Aktivite Tayinine Ait Bulgular .....                  | 61           |
| 5. TARTIŞMA.....                                                  | 63           |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                        | 67           |
| KAYNAKLAR .....                                                   | 69           |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                    | 92           |



## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                               | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. <i>V. vinifera</i> 'nın farklı dillerdeki isimleri .....                                 | 10    |
| Çizelge 2.2. <i>V. vinifera</i> çeşitlerinin yerel isimleri .....                                     | 12    |
| Çizelge 2.3. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler....      | 27    |
| Çizelge 2.4. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmalarına örnekler.       | 30    |
| Çizelge 2.5. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarına örnekler ..... | 31    |
| Çizelge 2.6. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan kardiyovasküler aktivite çalışmalarına.....          | 33    |
| örnekler                                                                                              |       |
| Çizelge 2.7. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan antihipertansif etki çalışmalarına örnekler.....     | 35    |
| Çizelge 2.8. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan antihiperlipidemik etki çalışmalarına .....          | 35    |
| örnekler                                                                                              |       |
| Çizelge 2.9. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan karaciğer üzerine etki çalışmalarına örnekler.       | 37    |
| Çizelge 2.10. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan antikanser aktivite çalışmalarına örnekler ...      | 39    |
| Çizelge 2.11. <i>V. vinifera</i> ile dermatolojik rahatsızlıklara karşı yapılan çalışmalara.....      | 40    |
| örnekler                                                                                              |       |
| Çizelge 2.12. <i>V. vinifera</i> üzerinde yapılan diğer aktivite çalışmalarına örnekler .....         | 42    |
| Çizelge 3.1. 11 Adet takviye edici gıda örneğine ait etiket bilgileri .....                           | 44    |
| Çizelge 3.2. LC-QTOF-MS analizinde uygulanan kromatografik şartlar .....                              | 47    |
| Çizelge 4.1. LC-QTOF-MS yöntemi ile tayin edilen resveratrol miktarları .....                         | 54    |
| Çizelge 4.2. Örneklerle ait %DPPH radikal süpürücü aktivite sonuçları.....                            | 60    |
| Çizelge 4.3. Örneklerle ait %DMPD inhibisyon değerleri.....                                           | 61    |
| Çizelge 4.4. Örneklerin metal-şelasyon aktivitesine ait %inhibisyon değerleri .....                   | 61    |
| Çizelge 4.5. Örneklerle ait FRAP absorpsiyon değerleri .....                                          | 62    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                                                     | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. <i>V. vinifera</i> 'nın dünya genelindeki dağılımı .....                                                       | 7     |
| Şekil 2.2. Antosiyanin yapısı .....                                                                                       | 13    |
| Şekil 2.3. (A) Prosiyanidin B1 (B) Prosiyanidin B2 .....                                                                  | 15    |
| Şekil 2.4. Malvidin-3-O-(6- <i>p</i> -kumaroil) glikozit .....                                                            | 15    |
| Şekil 2.5. <i>V. vinifera</i> 'da bulunan başlıca flavonoller .....                                                       | 17    |
| Şekil 2.6. <i>V. vinifera</i> 'da bulunan benzoik asitler .....                                                           | 18    |
| Şekil 2.7. (A) <i>Trans</i> -piseit, (B) <i>trans</i> - $\epsilon$ -viniferin, (C) vitisin B, (D) ampelopsin .....        | 20    |
| Şekil 2.8. <i>Cis</i> -resveratrol (A) ve <i>trans</i> -resveratrol (B) .....                                             | 24    |
| Şekil 2.9. <i>Trans</i> -resveratrol biyosentezi .....                                                                    | 25    |
| Şekil 2.10. Resveratrol-3-O- $\beta$ -glikozit .....                                                                      | 25    |
| Şekil 3.1. DPPH <sup>*</sup> radikalinin antioksidan tarafından giderilmesine ait reaksiyon ..... mekanizması             | 49    |
| Şekil 3.2. DMPD <sup>*</sup> radikal oluşumu ve giderilmesine ait reaksiyon mekanizması .....                             | 50    |
| Şekil 4.1. 11 adet takviye edici gıda örneğine ait resveratrolün (5 ppm) LC-QTOF-MS.. kromatogramı                        | 55    |
| Şekil 4.2. Resveratrole ait kütle spektrumu (10 ppm, 227.0718 ana iyon, 185.0618 ve .... 55 143.0511 parçalanma iyonları) | 55    |
| Şekil 4.3. Resveratrole ait MS spektrumu ve izotopik dağılımı .....                                                       | 56    |
| Şekil 4.4. Örnek 1 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....                                                           | 56    |
| Şekil 4.5. Örnek 2 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....                                                           | 56    |
| Şekil 4.6. Örnek 3 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....                                                           | 57    |
| Şekil 4.7. Örnek 4 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....                                                           | 57    |
| Şekil 4.8. Örnek 5 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....                                                           | 57    |
| Şekil 4.9. Örnek 6 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....                                                           | 58    |

| <b>Şekil</b>                                                      | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 4.10. Örnek 7 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....  | 58           |
| Şekil 4.11. Örnek 8 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....  | 58           |
| Şekil 4.12. Örnek 9(A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....   | 59           |
| Şekil 4.13. Örnek 10(A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı .....  | 59           |
| Şekil 4.14. Örnek 11 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı ..... | 59           |



**RESİMLERİN LİSTESİ**

| <b>Resim</b>                                                                            | <b>Sayfa</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Resim 2.1. <i>V. vinifera</i> 'da sülük yapısı .....                                    | 8            |
| Resim 2.2. <i>V. vinifera</i> 'nın genel görünüşü .....                                 | 9            |
| Resim 4.1. Örnekler 1-11 ve standart resveratrole (R) ait İTK kromatogramları (UV254).. | 53           |
| Resim 5.1. Antioksidan olarak satılan takviye edici gıda örnekleri.....                 | 64           |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| Simgeler                    | Açıklamalar                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| °C                          | Santigrat derece                                |
| µg                          | Mikrogram                                       |
| mg                          | Miligram                                        |
| mM                          | Milimolar                                       |
| mm Hg                       | Milimetre cıva                                  |
| cm                          | Santimetre                                      |
| L                           | Litre                                           |
| ppm                         | Milyonda bir birim ( <i>parts per million</i> ) |
| Ca                          | Kalsiyum                                        |
| Cr                          | Krom                                            |
| Cu                          | Bakır                                           |
| Fe                          | Demir                                           |
| FeCl <sub>3</sub>           | Demir (III) klorür                              |
| I                           | İyot                                            |
| Mg                          | Magnezyum                                       |
| Mn                          | Mangan                                          |
| Mo                          | Molibden                                        |
| O <sub>2</sub> <sup>•</sup> | Süperoksit radikali                             |
| pH                          | Power of hydrogen                               |
| Se                          | Selenyum                                        |
| Zn                          | Çinko                                           |

| Kısaltmalar      | Açıklamalar                                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABTS             | 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)                                          |
| AChE             | Asetilkolinesteraz                                                                            |
| ACP              | Asit fosfataz                                                                                 |
| ADP              | Adenozin difosfat                                                                             |
| AEAC             | Askorbik asit eşdeğer antioksidan kapasite<br>(Ascorbic acid equivalent antioxidant capacity) |
| Akt              | Protein kinaz B                                                                               |
| ALP              | Alkalın fosfataz                                                                              |
| ALT              | Alanin aminotransferaz                                                                        |
| AMPK             | 5'-Adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz                                       |
| Apo              | Apolipoprotein                                                                                |
| AST              | Aspartat aminotransferaz                                                                      |
| BHA              | Bütil hidroksi anisol                                                                         |
| BHT              | Bütil hidroksi toluen                                                                         |
| BPA              | Bisfenol A                                                                                    |
| $\beta$ -CD      | $\beta$ -Siklodekstrin                                                                        |
| BChE             | Bütirilkolinesteraz                                                                           |
| Bcl-2            | B-cell lymphoma 2                                                                             |
| CAT              | Katalaz                                                                                       |
| CCl <sub>4</sub> | Karbon tetraklorür                                                                            |
| CMC              | Mikrokomedan                                                                                  |
| Cx34             | Konneksin-43 (Connexin-43)                                                                    |
| CYP450           | Sitokrom P 450                                                                                |
| DC               | Dien konjugat                                                                                 |
| DHA              | Dokosaheksaenoik asit                                                                         |
| DMBA             | 7,12-Dimetilbenz (a) antrasenin                                                               |
| DMPD             | <i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -fenilendiamin                                                  |
| DNA              | Deoksiribonükleik asit                                                                        |
| DPPH             | 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil                                                                  |
| DSÖ              | Dünya Sağlık Örgütü                                                                           |

| Kısaltmalar      | Açıklamalar                                                                                           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EC <sub>50</sub> | Half maximal effective concentration<br>(Yarım maksimum etkili konsantrasyon)                         |
| ELISA            | Enzyme-linked immunosorbent assay                                                                     |
| EPA              | Eikosapentaenoik asit                                                                                 |
| EUK              | Eczacılıkta Uzmanlık Kurulu                                                                           |
| FDA              | İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration)                                                   |
| FRAP             | Demir-indirgeyici antioksidan gücü<br>(Ferric-reducing antioxidant power)                             |
| G-6-PDH          | Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz                                                                          |
| GAE              | Gallik asit eşdeğeri                                                                                  |
| GBTÜ             | Geleneksel bitkisel tıbbi ürün                                                                        |
| GETAT            | Geleneksel ve tamamlayıcı tıp                                                                         |
| GGT              | Gama-glutamil transferaz                                                                              |
| GLUT-4           | Glukoz taşıyıcı tip 4                                                                                 |
| GSE              | Üzüm çekirdeği ekstresi (Grape seed extract)                                                          |
| GSH              | Glutatyon                                                                                             |
| GPX              | Glutatyon peroksidaz                                                                                  |
| GSPE             | Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi<br>(Grape seed procyanidin extract)                          |
| HA               | Hemaglütinin                                                                                          |
| HBE              | İnsan bronşiyal epiteli (Human bronchial epithelial)                                                  |
| HDL              | Yüksek dansiteli lipoprotein (High density lipoprotein)                                               |
| HGB              | Hemoglobin                                                                                            |
| HGF              | İnsan gingival fibroblastı (Human gingival fibroblast)                                                |
| HO <sub>1</sub>  | Heme oksijenaz 1                                                                                      |
| HPLC             | Yüksek performanslı sıvı kromatografisi<br>(High performance liquid chromatography)                   |
| HPTLC            | Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi<br>(High performance thin layer liquid chromatography) |
| IC <sub>50</sub> | %50 inhibe eden konsantrasyon (Inhibitory concentration)                                              |

| Kısaltmalar | Açıklamalar                                                                                                                           |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ICDH        | İzositrat dehidrogenaz (Isocitrate dehydrogenase)                                                                                     |
| IL          | İnterlökin                                                                                                                            |
| IRS1        | İnsülin reseptörü substrat 1                                                                                                          |
| iNOS        | İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (Inducible nitric oxide synthase)                                                                  |
| İTK         | İnce tabaka kromatografisi                                                                                                            |
| LC-Q-ToF-MS | Sıvı kromatografi kuadropol uçuş zamanı kütle spektrometresi (Liquid chromatography-Quadropole-Time of Flight-Mass Spectrophotometry) |
| LD          | Letal doz                                                                                                                             |
| LDH         | Laktat dehidrogenaz                                                                                                                   |
| LDL         | Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)                                                                                 |
| LPS         | Lipopolisakkarit                                                                                                                      |
| MCF-7       | İnsan göğüs kanser hücresi (Human breast cancer cell)                                                                                 |
| MDA         | Malondialdehit                                                                                                                        |
| MDCK        | Madin-Darby köpek böbreği (Madin-Darby canine kidney)                                                                                 |
| MDH         | Malat dehidrogenaz (Malate dehydrogenase)                                                                                             |
| MeOH        | Metanol                                                                                                                               |
| MERS-CoV    | Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus                                                                                          |
| MİK         | Minimum inhibitör konsantrasyon                                                                                                       |
| MN          | Membranöz nefropati                                                                                                                   |
| MS          | Kütle spektrometresi (Mass spectrometer)                                                                                              |
| NF-κB       | Nükleer faktör-kappa B (Nuclear factor-kappa B)                                                                                       |
| Nrf2        | Nuclear erythroid 2-related factor 2                                                                                                  |
| pAkt        | Fosforile protein kinaz B (Phosphorylated protein kinase B)                                                                           |
| OPC         | Prosiyanidin oligomerleri (Procyanidin oligomers)                                                                                     |
| ORAC        | Oxygen radical absorbance capacity (Oksijen radikal absorbands kapasitesi)                                                            |
| PI3K/AKT    | Fosfatidilinositol 3-kinaz/Protein kinaz B                                                                                            |
| PON1        | Paraoksonaz 1 (Paraoxonase 1)                                                                                                         |
| <i>p.o.</i> | <i>Per os</i> (Ağız yolu ile uygulanan)                                                                                               |
| PT          | Protrombin time (Protrombin zamanı)                                                                                                   |

| Kısaltmalar                     | Açıklamalar                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RBC</b>                      | Kırmızı kan hücreleri (Red blood cell)                                                     |
| <b>RNA</b>                      | Ribonükleik asit                                                                           |
| <b>ROS</b>                      | Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species)                                          |
| <b>SDH</b>                      | Süksinik dehidrogenaz (Succinic dehydrogenase)                                             |
| <b>SIRT1</b>                    | Sirtuin 1                                                                                  |
| <b>SOD</b>                      | Süperoksit dismutaz                                                                        |
| <b>T2DM</b>                     | Tip 2 Diabetes mellitus                                                                    |
| <b>t-PA</b>                     | Doku plazminojen aktivatörü (Tissue plasminogen activator )                                |
| <b>tBHP</b>                     | <i>Tersiyer</i> -bütilhidroperoksit                                                        |
| <b>TC</b>                       | Total kolesterol                                                                           |
| <b>TEAC</b>                     | Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite<br>(Trolox equivalent antioxidant capacity)          |
| <b>TG</b>                       | Trigliserit                                                                                |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b>  | Tümör nekroz faktörü-alfa (Tumor necrosis factor-alpha)                                    |
| <b>TP</b>                       | Toplam protein                                                                             |
| <b>TPTZ</b>                     | Tripridiltiazin                                                                            |
| <b>UV</b>                       | Ultraviyole                                                                                |
| <b>PPAR-<math>\gamma</math></b> | Peroxisome proliferator-activated receptor<br>(Peroksizom proliferator-aktive edici gamma) |
| <b>WBC</b>                      | Beyaz kan hücresi (White blood cell)                                                       |
| <b>Wnt</b>                      | Wingless-ilşkili entegrasyon bölgesi<br>(Wingless-related integration site)                |
| <b>WoS</b>                      | Web of Science                                                                             |
| <b>XO</b>                       | Ksantin oksidaz (Xanthine oxidase)                                                         |

## 1. GİRİŞ

Günümüzdeki modern tedavi yöntemlerine kadar olan süreçte, insanlar hastalıkları tedavi etmek için çeşitli geleneksel uygulamalara başvurmuşlardır. İlk insan toplulukları ile beraber hastalık kavramı ve bununla birlikte bitkiler, taşlar, muskalar, hayvan kemikleri, tütsüler ve dualar gibi iyileştirici özelliği olduğuna inanılan çeşitli ritüeller gerçekleştirilmiştir. Bunların arasında en etkili yöntemin bitkiler olduğu görülmüştür (Yıldırım, 2002).

Tarihsel açıdan bakıldığında; ilaç üretimi ve hastalıkların farmakolojik tedavisi tıbbi bitkilerin kullanımıyla başlamıştır. Aslında tıbbi bir preparatı belirtmek için kullanılan ilaç kelimesi, bitkiler ilaç olarak kullanılmak üzere kurutulduğu için "kurutmak" anlamına gelen eski Hollandaca "droog" kelimesinden türemiştir (Schulz, Hänsel, Blumenthal ve Tyler, 2004).

Günümüzde dünya nüfusunun halen büyük bir bölümünün (%70-80) hastalıklardan korunmak veya tedavi amacıyla geleneksel tıp yöntemlerine rağbet ettiği belirlenmiştir. Tedavide kullanılan tıbbi bitki türlerinin 70.000 kadar olduğu tahmin edilmektedir (Kayıran Demirci, 2019) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, tıbbi kullanıma uygun bitki türü sayısının 21.000 olduğu bildirilmiştir. Türkiye’de yapılan etnobotanik/etnofarmakolojik araştırmalarda tedavi amacıyla halk arasında kullanılan bitki türlerinin sayısının ise 500 civarında olduğu bildirilmiştir (Başaran, 2012). Dünyada şu ana kadar tıbbi bitki türlerinin yaklaşık %15’i üzerinde kimyasal ve farmakolojik araştırmalar yapılabilmektedir (Başer, 1995).

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp” (GETAT) uygulamalarında ve bu amaçla kullanılan ürünlerde ve bu ürünlere olan talepte artış görülmektedir. GETAT’ın DSÖ’ne göre tanımı *“fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, bunlara tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanında sağlığın iyi sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlerle özgü teori, inanç ve tecrübelerle dayalı-izahı yapılabilen veya yapılamayan-bilgi, beceri ve uygulamalar bütünüdür”* şeklindedir (<http://getatportal.saglik.gov.tr/TR,24683/geleneksel-vetamamlayici-tip-nedir.html>).

27 Ekim 2014’te Resmî Gazetede yayımlanan yönetmelikte, GETAT uygulamaları kapsamında 15 yöntem belirlenmiş olup, bu uygulamalardan biri de fitoterapidir. Fitoterapi *“bitkisel droglar, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve bitkisel ilaçlarla yapılan bir tedavi*

yöntemi” olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde fitoterapötiklerin farmakope kriterlerine göre standardize edilmesi ve GMP koşullarına uygun koşullarda üretilerek sadece eczanelerde satılması mecburidir.

Ülkemizde “üzüm veya asma” olarak bilinen *Vitis vinifera* L., hem şarap yapımında hem de pekmez yapımında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Vitaceae familyası üyesi olan bitkinin ana vatanı Anadolu ve Kafkaslar olup, bitkinin yüzyıllardır kültürü yapılmakta ve tüm dünyada yetiştirilmektedir (Zhou, Massonnet, Sanjak, Cantu ve Gaut, 2017). Yaprakları geleneksel tıpta, astrenjan etkisi ve hemostatik özelliklerinden dolayı ishal, kanama ve varis tedavisinde, yapraklarının özsuyu ise göz banyosu olarak kullanılmıştır (Felicio, 2001). *V. vinifera*'nın çekirdek, meyve ve yapraklarından flavonoidler, terpenler, organik asitler, vitaminler, karbonhidratlar, lipitler, antosiyaninler ve enzimler izole edilmiştir (Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2016; Watrelot ve Norton, 2020; Goufo, Singh ve Cortez, 2020). Üzüm çekirdeğinin ana fenolik bileşikler ise oligomerik proantosiyanidinlerdir (OPC) (Shi, Yu, Pohorly ve Kakuda, 2003; Montero, Herrero, Prodanov, Ibáñez ve Cifuentes, 2013; Chen ve Yu, 2017).

*V. vinifera*'da bulunan “resveratrol” adlı stilben türevi bileşik; genel olarak bitkinin meyvesinin kabuğunda sentezlenmektedir (Liang, Tian ve Ma, 2013). Yapılan araştırmalara göre; pulpasında ve çekirdeğinde ise düşük miktarda bulunmakta olup, bitkiyi fungal enfeksiyonlardan koruyucu bir fitoaleksinin işlevi gördüğü kabul edilmektedir (Bertelli ve Das, 2009). Resveratrol, kimyasal yapı olarak stilbenler grubundan polifenolik yapıda ve antioksidan özellikte bir fitoaleksindir (Koushki, Amiri-Dashatan, Ahmadi, Abbaszadeh ve Rezaei-Tavirani, 2018). Fitoaleksinler, bitkilerin savunma mekanizmasının bir sonucu olarak dışarıdan bir stres faktörü ile karşılaştıklarında sentezledikleri sekonder metabolitlerdir. Resveratrol başta üzüm olmak üzere; dut, ahududu, yer fıstığı, fındık, böğürtlen gibi meyveler ile bazı çam türlerinde de bulunmaktadır (Li ve Spiteller, 2009; Spencer Sales ve Resurreccion, 2014; Tian ve Liu, 2020).

Günümüzde “takviye edici gıda” başlığı altında satılan ürünler Tarım ve Orman Bakanlığının yetki alanı dahilindedir. Üretici firmalar tarafından ürünün içerikleri ve miktarları Bakanlığa ve etiketinde beyan edilmekte olup, firmanın beyanı doğru kabul edilmek suretiyle izin

verilerek piyasaya arz edilmektedir. Ancak ülkemizde ve dünyada bu ürün grubunun pazarı çok büyük ve ürün çeşitliliği fazla olduğundan, piyasa hacmi nedeniyle takviye edici gıdalar üzerinde yeterli denetim yapılamamaktadır. Bu nedenle dünyada araştırma amacıyla firmaların içerik beyanı hakkında, piyasada bulunan ticari ürünlerde kalitatif ve kantitatif analizler yoğun bir şekilde sürdürülmektedir. Üzüm çekirdeği ekstresi ve resveratrol taşıyan takviye edici gıdalar da dünyada en çok satılan ürünlerden olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üzüm çekirdeği ekstresi taşıyan preparatların satış hacmi 2020'de 135 milyon doları aşmıştır ve 2027'de satışların 227 milyon doları bulacağı öngörülmektedir (<https://www.gminsights.com/industry-analysis/grape-seed-extracts-market>). ABD'de kalp hastalıkları insidansının artış trendinde olması, tüketicinin üzüm çekirdeği ekstreleri ve resveratrole olan ilgisini ve talebini de tetiklemiştir. Ayrıca üzüm çekirdeği ekstrelerini ihtiva eden takviye edici gıdalar, ülkemizde ve dünyada genellikle "antioksidan" ibaresiyle satılmaktadır.

21.10.2016 tarihli ve 29864 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren Eczacılıkta Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinde tanımlanan iki eczacılıkta uzmanlık alanından biri olan Fitofarmasi, T.C. Sağlık Bakanlığı Eczacılıkta Uzmanlık Kurulu (EUK) tarafından *"hastanın bitkisel ilaç tedavisini en uygun şekilde düzenleyen, sağlığını koruyan, iyileşmesini sağlayan ve hastalığı önleyen, tedavide kullanılan bitkisel ürünlerde kalitenin, etkinin ve güvenilirliğinin kontrol altına alınmasını sağlayan ve eczacı tarafından sunulan bir eczacılık uzmanlık alanıdır"* şeklinde tarif edilmektedir. Ülkemizde halkın bitkisel tıbbi ürünlere yoğun ilgisi ve piyasadaki kalite, etkinlik ve güvenilirlik açısından zayıf ürün bolluğu nedeniyle toplumda kendi-kendine tedavi (self medication) ile sosyal, yazılı ve görsel medyadan etkilenilerek bitkisel tıbbi ürün kullanımının bilinçsiz kullanımına bağlı olarak, ciddi halk sağlığı riski teşkil etmektedir. Dolayısıyla fitofarmasi uzmanlığına sahip eczacıların bu alanda yetkin olmaları beklenmektedir. Zira Fitofarmasi Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatında *"Fitofarmasi uzmanlık eğitimi sonucunda bitkisel tıbbi ürünlerin tedavide kullanılmaları durumunda ortaya çıkabilecek riskler ile ilgili değerlendirmeler fitofarmasi uzmanı desteği ile yapılacak, ayrıca bu ürünler üzerindeki kalite kontrol analizleri, biyoaktivite deneyleri, doğru tasarlanmış nitelikli klinik araştırmaların sayısı artacak ve bitkisel tıbbi ürünlerin daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi mümkün olacaktır."* ifadesi yer almaktadır. Bu nedenle Fitofarmasi uzmanlarının istihdam alanları olarak; kamu ve özel sektör sağlık

kuruluşları, geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulama merkezleri, zehir danışma merkezleri, halk sağlığı merkezleri veya klinik araştırma merkezleri önerilmektedir.

Fitofarmasi öğrenme düzeylerinin tanımlanmasında fitofarmasötiklerde kalite standartları bölümünde; “bitkisel tıbbi ürünlerde standardizasyon ve kalite kontrol yöntemlerinin değerlendirilmesi” ve “bitkisel tıbbi ürünlerde katıştırma, kontaminasyon riski ve kontrolü” için yetkinlik düzeyi olarak 3 tanımlanmış olup, tez konumuz bu yetkinliklerle uyumlu olarak seçilmiştir.

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Fitofarmasi Uzmanlık Programı kapsamında yürütülen tez çalışmamız kapsamında; eczanelerden temin edilen *V. vinifera* ekstresi/resveratrol içeren ve 11 adet takviye edici gıdanın etiketinde beyan edilen miktarda resveratrol içerip içermediğinin LC-Q-ToF-MS yöntemi ile tayin edilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda genellikle “antioksidan” ibaresiyle satılan bahsi geçen takviye edici gıda örneklerinin antioksidan aktiviteleri de; 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH<sup>•+</sup>) ve *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamin (DMPD<sup>•+</sup>) radikal süpürücü aktivite, demir-indirgeme antioksidan gücü (FRAP) ve metal-şelasyon yöntemleri ile değerlendirilmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde *V. vinifera* L. ve resveratrol hakkında genel bilgiler derlenerek sunulmuştur. Genel bilgiler başlığı altında botanik bölüm, kimyasal bölüm, resveratrolün kimyasal yapısı ve bitkide biyosentezi, resveratrol kaynakları, geleneksel kullanımı, biyolojik etkileri üzerindeki çalışmalara yer verilmiştir.

### 2.1. Botanik Bölüm

Bu bölümde Vitaceae familyasına dair genel özellikler ve *V. vinifera* türüne ait bilgiler verilmiştir.

#### 2.1.1. *Vitis* L. cinsinin taksonomik yeri

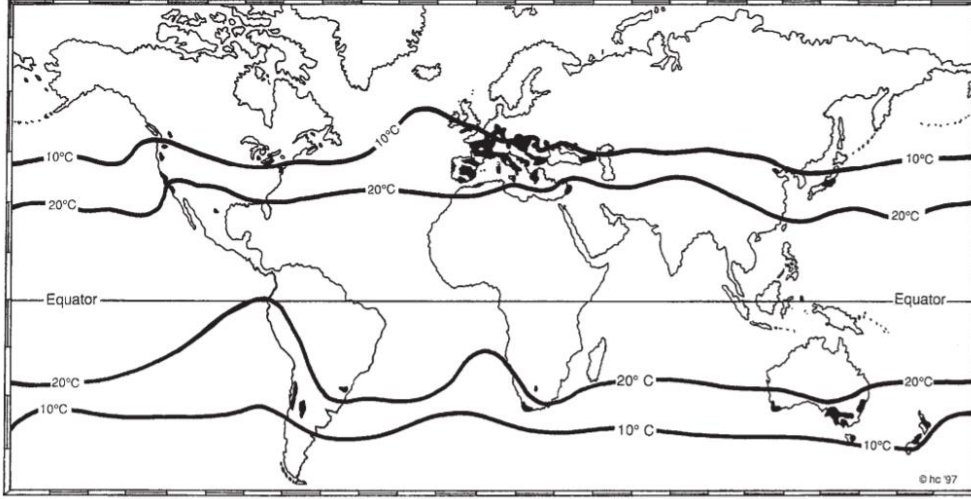
Taksonomik olarak *V. vinifera* aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır (Tanker, Koyuncu ve Coşkun, 2004).

|             |                          |
|-------------|--------------------------|
| Bölüm:      | Spermatophyta            |
| Altbölüm:   | Angiospermae             |
| Sınıf:      | Dicotyledoneae           |
| Altsınıf:   | Rosidae                  |
| Üsttakım:   | Celastranae              |
| Takım:      | Vitales                  |
| Familya:    | Vitaceae                 |
| Altfamilya: | Vitoideae                |
| Cins:       | <i>Vitis</i>             |
| Tür:        | <i>Vitis vinifera</i> L. |

#### 2.1.2. Vitaceae familyası

Vitales takımı yalnızca Vitaceae familyasını içermektedir. Türkiye’de “asmagiller” olarak bilinen Vitaceae familyası Leeoideae (Leeaceae) ve Vitoideae olmak üzere 2 alt aileye ayrılmaktadır. Familya, literatürlerde Vitidaceae veya Ampelidae (Ampelidaceae) isimleriyle de tanımlanmıştır (Demiryürek, 2006). Familya 17 cins ve 955 tür ihtiva

etmektedir (Plant Systematics, 2018). Vitaceae familyası, Kuzey Amerika'dan Güney Amerika'ya, Orta Afrika'dan Güney Afrika ile güneydoğu Asya/Avustralya'ya kadar dağılım göstermektedir. Üzüm üretimi, doğal olarak yıllık izotermi 10 ve 20 °C arasındaki bölgelerde, kültürü ise sıcaklık ortalaması 20 °C'nin üzerinde olan bazı subtropikal bölgelerde de yapılmaktadır (Şekil 2.1.) (Jackson, 2008).



Şekil 2.1. *V. vinifera*'nın dünya genelindeki dağılımı

Familyanın üyeleri genellikle sülükleri ile tırmanan odunsu bitkilerdir. Yaprakları alternan dizilişli olup, basit, parçalı, pinnat veya derin palmat loplu ve stipulalıdır. Tabanı kordat ve dişlidir. Çiçekler küçük, aktinomorf, genellikle hermafrodit veya tek eşeyli ve bileşik salkım durumundadır. Korollasının şapka şeklinde olması ve erken dökülmesi bu familyanın en karakteristik özelliklerindendir. Kaliks ve korolla 4-5 parçalı, petaller bazı türlerde tepede birleşiktir. Mayıs ve Haziran aylarında çiçek açmaktadır. Meyveleri bakka tipinde olup, çoğu olgunlukta sulu ve tatlı, 1-2 çekirdekli sarı, yeşilimsi, kırmızı veya siyahımsıdır. Ovaryum hipogin, genellikle iki gözlü ve her gözde iki ovüllüdür (Tanker vd., 2004; Davis, 1972). Familyanın iyi bilinen diğer üyeleri ise, *Parthenocissus tricuspidata* (Siebold & Zucc.) Planch. (Boston ivy) ve *P. quinquefolia* (L.) Planch.'dır (Virginia creeper) (Gülbüz, 2020; Tanker vd., 2004; Davis, 1972).

Familyanın en büyük ekonomik katkısı üzüm meyvelerinden dolayı olmasına rağmen, *Ampelopsis*, *Cissus*, *Parthenocissus*, *Rhoicissus* ve *Tetrastigma* cinsleri de süs bitkisi olarak

kullanılmaktadır. Vitaceae familyası Türkiye’de *Vitis* ve *Ampelosis* ile temsil edilmektedir (Demiryürek, 2006).

### 2.1.3. *Vitis* L. cinsi

*Vitis* L. cinsi, tutunmayı ve tırmanmayı sağlayan “sülük” denilen yapıya sahip, çok yıllık, sarmaşık veya çalı şeklindedir (Resim 2.1.). Gibberelin hormonu uzamayı teşvik ederek ve çiçeklenmeyi baskılayarak sülük yapısının oluşumuna neden olur. Bu yapı genellikle 2, güçlü olduğu durumlarda ise 3 veya daha fazla olacak şekilde dallanır. Bu cinsin üyeleri 5 ana damara sahip tüylü olabilen yaprak, çatallı sülük yapısı, gövdede olgunlaştıkça parçalanın kabuk ve yumuşak sekonder oduna sahiptir. Çiçekleri; 5 sepalin birleşiminden oluşan kaliks, 5 petalden oluşan korolla, 5 stamenden oluşan androkeum ve 1 pistilden oluşan ginekeumdan meydana gelir. *V. vinifera*’nın bazı kültür formları tam çiçeklere sahip iken, bazı kültür formları ise morfolojik olarak (infertil stamenler ile) dişi çiçeklere sahiptir. Bazı kültür çeşitlerinde dişi organın tamamen veya kısmen kusurlu olması nedeniyle çekirdeksiz üzümler üretilmektedir (Keller, 2015). *Vitis* cinsi, ülkemizde *V. labrusca* L., *V. sylvestris* C. C. Gmel. ve *V. vinifera* L. türleri ile temsil edilmektedir (Güner, Aslan, Ekim, Vural ve Babaç, 2012).



Resim 2.1. *V. vinifera*'da sülük yapısı (Eker, 2015)

#### 2.1.4. *Vitis vinifera* L.

Dünya genelinde 10.000'in üzerinde üzüm çeşidi olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise 1200 çeşit olmasına rağmen, bunlardan sadece 50-60 tanesi ekonomik olarak değerlidir. Şaraplık bir üzüm (*V. vinifera* L.) çeşidi olan Cabernet-Sauvignon Fransa'da doğmuştur (Resim 2.2.). Dünyanın en çok bilinen üzüm çeşitlerinden olan Cabernet-Sauvignon, 2 üzüm çeşidi olan Cabernet Franc x Sauvignon Blanc melezi olarak 1929 yılında üretilmiştir (Uzun, 2019; Galet, 1998).



Resim 2.2. *V. vinifera*'nın genel görünüşü ([https://www.turkcewiki.org/wiki/Vitis\\_vinifera](https://www.turkcewiki.org/wiki/Vitis_vinifera))

Dünyada en fazla kültürü yapılan *Vitis* türü, *V. vinifera* L.'dir. Bu tür, dünyada değişik isimlerle bilinmekte olup (Çizelge 2.1.) (www.liberherbarum.com, Kapoor, 1990), dünya üzüm üretiminin tamamına yakını karşılamaktadır. Ülkemiz hem yabani asma (*Vitis vinifera* ssp. *sylvestris*), hem de kültür asmasına (*Vitis vinifera* ssp. *sativa*) ait çok zengin bir asma gen potansiyeline sahiptir (Elma, 2015).

Çizelge 2.1. *V. vinifera*'nın farklı dillerdeki isimleri

| Dil         | İsimleri                                                      |
|-------------|---------------------------------------------------------------|
| Türkçe      | Üzüm, asma                                                    |
| İngilizce   | Grape, grapes, grapevine, wine-bearing vine                   |
| Almanca     | Weinrebe, weinstock, edelrebe, wimmer, weinlese, rosinen      |
| Fransızca   | Vigne, vegne, veign, vaine, vendange, raisen, vigne cultivate |
| İtalyanca   | Vite comune                                                   |
| İspanyolca  | Vid                                                           |
| Hollandaca  | Wijnstock, wijngaert, wijnbezeleer                            |
| Danimarkaca | Wihranke                                                      |
| İsveççe     | Vindruv                                                       |
| Arapça      | Angwi                                                         |
| Tibetçe     | R Gun-brum                                                    |

### 2.1.5. *Vitis vinifera*'nın yayılışı ve tarihçesi

Tarihi kaynaklar incelendiğinde, asmanın neolitik çağda M.Ö. 4000-8000 yılları arasında Transkafkasya bölgesinde kültüre alındığı ve şarap üretimi için kullanıldığı tahmin edilmektedir (Bıyıklıoğlu, 2020). Korunma durumu “asgari endişe altında olan tür” sınıfı içindedir (Gürbüz, 2020). Üzümün şarap üretimi için kullanılması bağcılığın dünya üzerindeki yayılımını sağlayan en önemli faktörlerden birisidir. Geçmişte ve günümüzde de üzüm, şarap ve rakı gibi alkollü içkilerin hazırlanmasında, etil alkol ve sirke elde edilmesinde, kuru üzüm olarak ve koruk suyu olarak yemeklere ekşilik vermek amacıyla kullanılmıştır. Şarap tonik, iştah açıcı ve uyarıcı etkili bir üründür (Gürbüz, 2020; Tanker vd., 2004).

Anadolu'da Akdeniz bölgesi (İzmir, Manisa), Tekirdağ, Mezopotamya (Dicle ve Fırat nehirleri) ile Nevşehir gibi Orta Anadolu'nun bazı bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilmektedir (Davis, 1972; Jackson, 2008).

Türkiye dikili bulunan toplam asma alanlarına göre dünyada 5. sırada, toplam üretime göre ise 6. sırada yer almaktadır. Ege bölgesi toplam üretimde (%53) 1. sırada, Akdeniz Bölgesi (%13,8) ise 2. sıradadır (Bıyıklıoğlu, 2020). Üretilen üzümün yaklaşık %63'ü çekirdekli, %27'si ise çekirdeksiz üzümdür (Elma, 2015).

İbn-i Battûta 1368 yılında Anadolu'da Alâiye, Aksaray, Larende, Milas, Tire, Ayasluğ, Manisa, Bursa ve İznik'te üzüm bağlarını görmüş ve seyahatnamesinde Anadolu'da asma yetiştiriciliğinin yaygın olduğundan bahsetmiştir. Mevlana'nın eserlerinde, Gesi bağları gibi

Anadolu halk türkülerinde ve Dîvân edebiyatında da üzüm sembol olarak kullanılmıştır (Gürbüz, 2020). Antik Yunanlılar tarafından İtalya'ya ve Romalılar tarafından üzüm çeşitlerinin Fransa, İspanya ve Almanya'ya götürüldüğü eski kayıtlardan ortaya çıkarılmıştır (Jackson, 2008).

Dünyada üzüm üretimin %50'si Türkiye'nin de dahil olduğu 5 ülkede gerçekleşmektedir. Bu üretimin; %13'ünü İspanya, %12'sini Çin, %11'ini Fransa, %9'unu İtalya ve %6'sını ise Türkiye gerçekleştirmektedir. Dünyada toplam üretimin %57'si şarap için, %36'sı sofralık ve %7'si ise kuru üzüm olarak kullanılmaktadır. Türkiye'de ise %50'si sofralık, %39'u kurutmalık ve %11'i şaraplık üzüm olarak kullanılmaktadır. Türkiye dünyada kuru üzüm üretiminde 1. sırada, sofralık üzüm üretiminde ise 2. sırada olmasına rağmen, şaraplık üretim konusunda stratejik bir konumda değildir (Bıyıklıoğlu, 2020). Fransa ve İtalya dünyada şarabın yaklaşık %50'sini üretmekte ve dünya şarap ihracatının yaklaşık %60'ını gerçekleştirmektedir (Jackson, 2008). Arjantin ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi birkaç büyük şarap üreticisi ülke, üretimlerinin nispeten küçük bir bölümünü ihraç etmektedir. Avrupa, hacim olarak şarap üreten ve ihraç eden en önemli bölge olmasına rağmen, aynı zamanda şarap tüketiminde birincil bölgedir (Jackson R, 2008). Asma sadece meyvesi ile değil, yapraklarının da doğrudan veya salamura olarak satışı ile ekonomik değeri yüksek olan bir bitkidir (Bıyıklıoğlu, 2020).

Türkiye'de "kokulu üzüm, izabella üzümü" olarak bilinen ve tescillenen *V. labrusca* L. Doğu Karadeniz'de yetiştirilmektedir (Çelik, 2018). "Asma" olarak bilinen *V. vinifera* ise genellikle çekirdeksiz üzüm olarak Ege, sofralık üzüm olarak Akdeniz, kurutmalık üzüm olarak ise Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yetiştirilmektedir.

Asma bitkisinin çeşitlerinin ayrımını sağlamak için ampelografi bilimi ortaya çıkmıştır. Ampelografi terimi Yunanca "ampelos" (asma) ve "graphe" (niteleme, tanımlama) kelimelerinden köken almıştır (Bıyıklıoğlu, 2020).

*V. vinifera*'nın ülkemizde yetiştirilen yerel çeşitlerine ait isimler Çizelge 2.2.'de verilmektedir (Tuzlacı, 2011).

Çizelge 2.2. *V. vinifera* çeşitlerinin yerel isimleri

| Bölgesel isim ( <i>V. vinifera</i> ) | Bölge                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asma                                 | Ankara, Balıkesir, Çanakkale, Giresun, Erzincan, Isparta, Kocaeli, Mersin, Muğla, Nevşehir, Ordu, Şanlıurfa, Uşak                             |
| İnep                                 | Siirt                                                                                                                                         |
| Kara üzüm                            | Giresun, Sakarya                                                                                                                              |
| Öküzgözü                             | Elâzığ, Gaziantep                                                                                                                             |
| Sinceri                              | Siirt                                                                                                                                         |
| Tıriy                                | Şanlıurfa                                                                                                                                     |
| Tri                                  | Şırnak                                                                                                                                        |
| Üzüm                                 | Adıyaman, Aksaray, Amasya, Balıkesir, Bartın, Çanakkale, Elâzığ, Gaziantep, İzmir, Manisa, Mersin, Muğla, Niğde, Kocaeli, Ordu, Sakarya, Uşak |
| Üzüm asması                          | Erzincan, Muğla, Ordu                                                                                                                         |

## 2.2. Kimyasal Bölüm

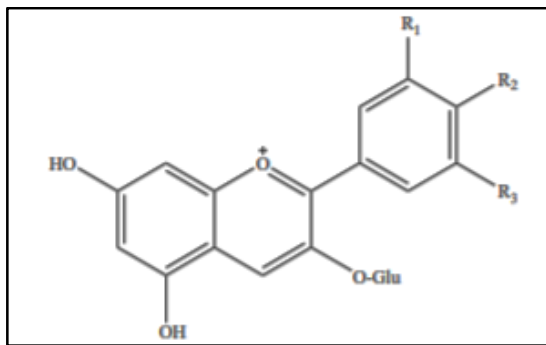
*V. vinifera*'nın meyve, yaprak, çekirdek, kök, gövde ve kabuklarından farklı kimyasal gruplardan çok sayıda bileşik izole edilmiştir. Üzüm bitkisi biyoaktif fenolik bileşikler açısından zengin olup, fenolik bileşikler daha ziyade kabuklarında bulunmaktadır. Meyve kabuklarında en fazla bulunan fenolik bileşikler olmasına rağmen, fenolik asitler en fazla miktarda meyvenin etli kısmında (pulpasında) bulunur (Li vd., 2019). Meyvede de çeşitli fenolik bileşikler, flavonoidler ve stilbenler mevcuttur (Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2016). Dalları ve gövdesi de fenolik bileşikler (özellikle rutin) açısından zengindir (Esparza, Cimminelli, Moler, Jiménez-Moreno ve Ancín-Azpilicueta, 2020; Moldovan ve diğerleri, 2020). Yaprakların ise flavonoid, fenolik asit (özellikle kafeik asit) ve izokersetin açısından zengin olduğu bildirilmiştir (Moldovan vd., 2020). Anahtar kelime olarak "*Vitis vinifera*" kullanılarak tarama yapıldığında, 18 Ekim 2021 tarihi itibarıyla PubMed, Web of Science (WoS) ve Scopus veri tabanlarında sırasıyla 12,300, 16.140 ve 14.599 adet makale bulunmakta olduğundan, kimyasal bölümde, *V. vinifera* üzerinde yapılmış fitokimyasal çalışmalar gruplar halinde sınıflandırılarak özet bilgi verilecektir.

### 2.2.1. Fenolik bileşikler

*V. vinifera*'da bulunan başlıca fenolik bileşikler, kimyasal yapılarına göre genel olarak oligomerik proantosiyanidinler (OPC), flavonoidler, fenolik ve organik asitler ve stilbenler olarak dört sınıfta incelenebilir. Üzüm çekirdeğindeki genel olarak flavonoidlerden oluşan

toplam fenol miktarının ağırlıkça %5-8 olduğu bildirilmiştir (Akaberi ve Hosseinzadeh, 2016). Kabuk ve pulpada ise 100 g başına toplam fenol içeriğinin sırasıyla 139,29-843,10 mg ile 151,67-416,91 mg gallik asit eşdeğeri (GAE) arasında değiştiği bulunmuştur (Khoshamad, Hassanpour ve Rahimi, 2020). Üzüme rengini veren bileşikler meyve kabuğundaki epidermal hücrelerde sentezlenmekte ve büyük bir kısmı glikozitleri halinde vakuollerde depolanmaktadır. Ham meyvenin yeşil rengi klorofilden ileri gelmektedir ve olgunlaşma ile klorofil miktarı oldukça azalmaktadır. Beyaz üzüm çeşidinde yarı saydam/saman sarısı rengin, özellikle kersetin ve glikoziti olan kersitrin olmak üzere flavon türevlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meyvenin kırmızı/siyah renkli olması, antosiyanidin grubu bileşiklerden ileri gelmektedir (Bombardelli ve Morazzoni, 1995; Demiryürek, 2006). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, *V. vinifera*'nın beyaz ve kırmızı çeşitlerinde fenolik bileşik içerikleri araştırılmış; kırmızı çeşidin beyaz çeşide göre fenolik bileşik açısından daha zengin olduğu, bu bileşikler içinde de %50,5 oranıyla kateşinin en yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (Guendez, Kallithraka, Makris ve Kefalas, 2005). Bu nedenle siyah ve beyaz üzümleri birbirinden ayıran temel farkın içerdikleri fenolik bileşiklerden kaynaklandığı bilinmektedir (De Nisco vd., 2013).

Goufo, Singh ve Cortez (2020) tarafından *V. vinifera*'da 78 adet stilben (23 monomer, 30 dimer, 8 trimer, 16 tetramer ve 1 hekzamer), 15 adet hidroksisinamik asit, 9 adet hidroksibenzoik asit 17 flavan-3-ol (proantosiyanidin), 14 adet antosiyanin (Şekil 2.2.), 8 adet flavanon, 35 adet flavonol, 2 adet flavon ve 5 adet kumarin dahil olmak üzere; toplam 183 adet fenolik bileşik tanımlanmıştır.



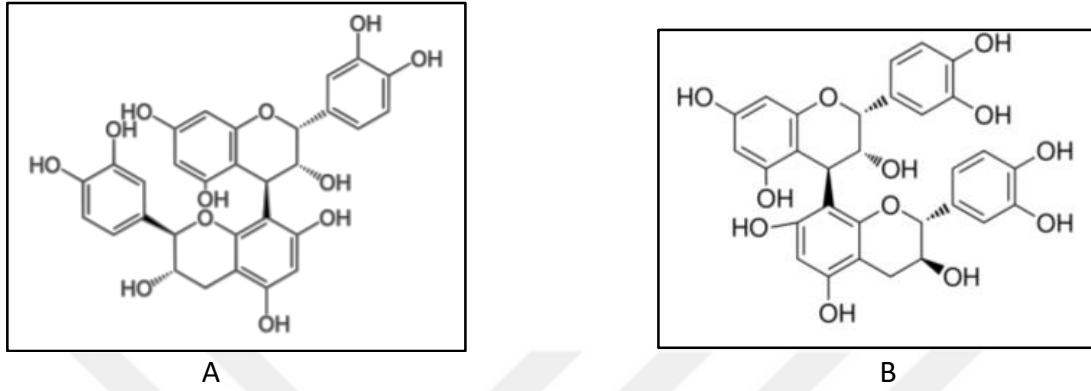
Şekil 2.2. Antosiyanin yapısı

### Proantosiyainidinler

Proantosiyainidinler; prosiyanidinler, propellergonidinler, prodelfinidinler, profisetinidinler, prorobinetinidinler, prokasininidinler, proapigenininidinler, proluteolinidinler, protrisetinidinler, prodistenidinler, prokubortininidinler, proterasesininidinler, propeltogininidinler ve promopanidinler olarak sınıflandırılmaktadır. Bunların içinde bitkilerde en yaygın ve fazla bulunanlar prosiyanidinleri, daha az yaygın olan prodelfinidinler ve propellergonidinler izlemektedir. Prosiyanidinler, kateşin ve epikateşinden oluşurken, prodelfinidinler, gallokateşin ve epigallokateşinden oluşmaktadır. Proantosiyainidinler, üzüm çekirdeğinin ana fenolik bileşikleridir. Bunlar “prosiyanidin oligomerleri (OPC), prosiyanidinler veya kondanse tanenler” olarak da bilinir ve üzüm çekirdeğinin dış çeperinde bulunurlar (Flamini, 2003; Spranger, Sun, Mateus, Freitas ve Ricardo-da-Silva, 2008; Bai, Cui, Luo, Yuan, Wei, Yu ve Sun, 2019). 3. C atomunda bir -OH grubu içeren flavan-3-ol ünitelerinin (1-6) interflavan bağlarla (C-C bağları) bağlanması sonucu oluşan ve hidroliz olmayan bileşikler olan OPC’lere, asidik alkollerde ısıtıldığında kırmızı antosiyainidin pigmentlerine dönüşmeleri nedeniyle bu isim verilmiştir (Bakkalbaşı, 2012).

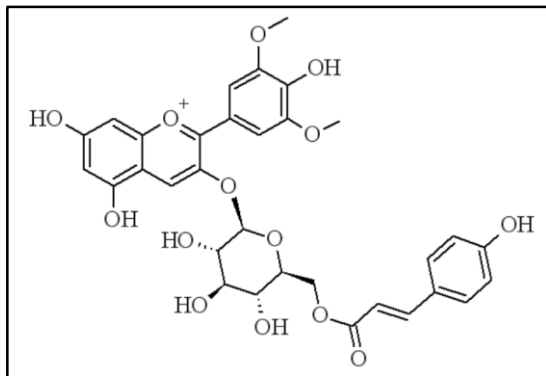
Heptamerler en yüksek polimerizasyon derecesine sahip bileşikler olmasına rağmen, ana bileşikler olarak dimer, trimer ve tetramer prosiyanidinleri bulunur (Akaberi ve Hosseinzadeh, 2016). Kateşin, epikateşin ve bunların gallik asit esterleri ile gallokateşin, epigallokateşin en çok görünen sınıflardır. Bunların gallik asitle esterleşmiş monomerik birimli türevlerinden ise prodelfinidin zincirleri meydana gelir. Kateşin ve epikateşinin oligomerleri ve polimerleri tohum ve meyve kabuğunda bulunmaktadır. Prosiyanidinler 2 tip olup, flavanların C4-C6 veya C4-C8 bağları ile bağlanmaları sonucu meydana gelenler “B tipi proantosiyainidinleri” oluşturur (Şekil 2.3.). Prosiyanidin B1-B4 ise 4-8 bağı ile bağlanmış ve en çok bulunan dimerdir. Bazen 4-6 bağı ile bağlanmış B5-B8 izomerleri de bulunabilir (Bombardelli ve Morazzoni, 1995: 291-317). “A tipi prosiyanidinler” ise, C2-O-C7 veya C2-O-C5 bağları ile bağlanmaktadır (Goufo vd., 2020). Yaygın olarak bulunanlar, proantosiyainidinlerin baskın grubu olan B-tipi proantosiyainidinlerdir (Bakkalbaşı, 2012).

*V. vinifera* yapraklarında, gövdelerinde ve dallarında prosiyanidinler A1, B1-B4, C1, T2, prodelfinidin A-tipi ve prosiyanidin dimer gallat olmak üzere 9 adet proantosiyantin varlığı bildirilmiştir (Goufo, Singh ve Cortez, 2020).



Şekil 2.3. (A) Prosiyanidin B1 ve (B) Prosiyanidin B2

Glukoz molekülünün 6. C konumundan asetik, *p*-kumarik ve kafeik asitlerle esterleşme yoluyla açılasyon meydana gelir. *V. vinifera*'nın yapısında; delfinidin-3-*O*-glikozit, siyanidin-3-*O*-glikozit, siyanidin-3-(6-*O*-kumaroil) glikozit, petunidin-3-*O*-glikozit, petunidin-3-(6-*O*-asetil) glikozit, petunidin-3-(6-*O*-kumaroil) glikozit, peonidin-3-*O*-glikozit, peonidin-3-(6-*O*-asetil) glikozit, peonidin-3-(6-*O*-kumaroil) glikozit, malvidin-3-*O*-glikozit, malvidin-3-(6-*O*-asetil) glikozit, malvidin-3-(6-*O*-kumaroil) glikozit (Şekil 2.4.), malvidin-3-(6-*O*-kafeoil) glikozit ve malvidin-3-*O*-rutinosit olmak üzere açilli antosiyanin pigmentleri genelde yapraklarda tespit edilmiştir (Gabetta vd., 2000; Manfra vd., 2011; De Nisco vd., 2013; He, Zhu, Xu, Zeng, Qin ve Chen, 2016; Ferreira vd., 2016). Bunlar arasında öne çıkan bileşik ise malvidin 3-glikozittir (Goufo, Singh ve Cortez, 2020).



Şekil 2.4. Malvidin-3-*O*-(6-*p*-kumaroil) glikozit

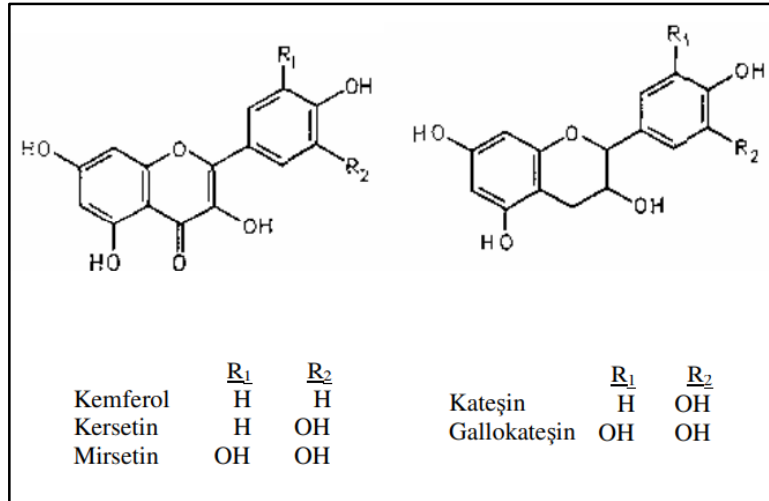
*V. vinifera*'da dimerik veya sübstitüe formda lökoantosiyanidinlerin (flavan-3,4-diol) bulunduğu da saptanmıştır. Proantosiyaninler en fazla çekirdekte, daha sonra gövde ve meyve kabuğunda bulunmaktayken, meyvenin pulpasında çok az miktarda veya hiç bulunmadığı tespit edilmiştir (Sun ve Spranger, 2005). Çekirdeklerdeki proantosiyanidinler; temel olarak kateşin, epikateşin ve epikateşin-3-*O*-gallattan oluşan prosiyanidinlerdir (Manfra vd., 2011).

### Flavonoitler

Flavonoitler *V. vinifera*'da bulunan fenolik bileşiklerin önemli bir alt grubudur. Sadece PubMed'de "*Vitis vinifera* and flavonoids" anahtar kelimeleriyle tarama sonucunda 2500'den fazla makale listelenmektedir. Flavonoller, asma yapraklarında ve saplarında karşılaşılan en büyük flavonoit bileşik grubunu oluşturur. Özetle bahsetmek gerekirse, *V. vinifera*'da flavonollerin çoğu O-glikozitleri veya nadiren C-glikozitleri formunda bulunur ve bunların konjuge türevleri (glikonlar) esas olarak şekerlere, hidroksisinnamik asitlere veya organik asitlere bağlanmış durumdadır (Favre, González-Neves, Piccardo, Gómez-Alonso, Pérez-Navarro ve Hermosín-Gutiérrez, 2018; Biniari, Xenaki, Daskalakis, Rusjan, Bouza ve Stavrakaki, 2020). *V. vinifera* üzerinde yapılan çalışmalarda 4 ana aglikondan (mirisetin, kersetin, kemferol ve izoramnetin) türeyen 35'ten fazla bileşik tespit edilmiştir (Goufo ve diğerleri, 2020). Beyaz şarapta tayin edilen başlıca flavonoller ise; kersetin, kemferol, mirisetin, apigenin ve luteolindir (Aviram ve Fuhrman, 2002; Reis, Faccin, Viana, Rosa ve de Carvalho, 2016). Kırmızı üzümün meyve kabuğundan kersetin-3-monoglikozit, kemferol ve mirisetin; beyaz üzümün kabuğundan dihidrokersetin-3-ramnozit ve dihidrokemferol-3-ramnozit izole edilmiştir. Yapraklarda varlığı bildirilen flavonlar ise apigenin-7-*O*-glukozit ve luteolin-7-*O*-glukozittir (Careri, Corradini, Elviri, Nicoletti and Zagnoni, 2003; Eryılmaz, 2004; Maia ve diğerleri, 2019).

Flavonlar (2,3-dihidroksiflavonlar), flavanon glikozitlerine dönüşmek üzere 7. pozisyonda glukozit veya disakkaritler tarafından glikolize edilmektedir. *V. vinifera*'da taksifolin, taksifolin-*O*-pentozit, taksifolin-3-*O*-glukozit, taksifolin-3-*O*-ramnozit, hesperetin, eriodiktiyol-7-*O*-glukozit, naringenin ve naringenin-7-*O*-glukozit olmak üzere 8 adet flavanon varlığı rapor edilmiştir (Goufo, Singh ve Cortez, 2020; De Rosso, Panighel, Dalla

Vedova ve Flamini, 2020). Yapraklardaki başlıca flavonoller ve hidroksisinnamik asitler ise; kersetin-3-*O*-glukuronit, kersetin-3-*O*-galaktozit, kersetin-3-*O*-glikozit ile kaftarik asittir. Gövde ve dallarda yaygın olarak tespit edilen flavan-3-oller ve flavonoller, kateşin, epikateşin, prosiyanidin B1 ve kersetin-3-*O*-galaktozittir.

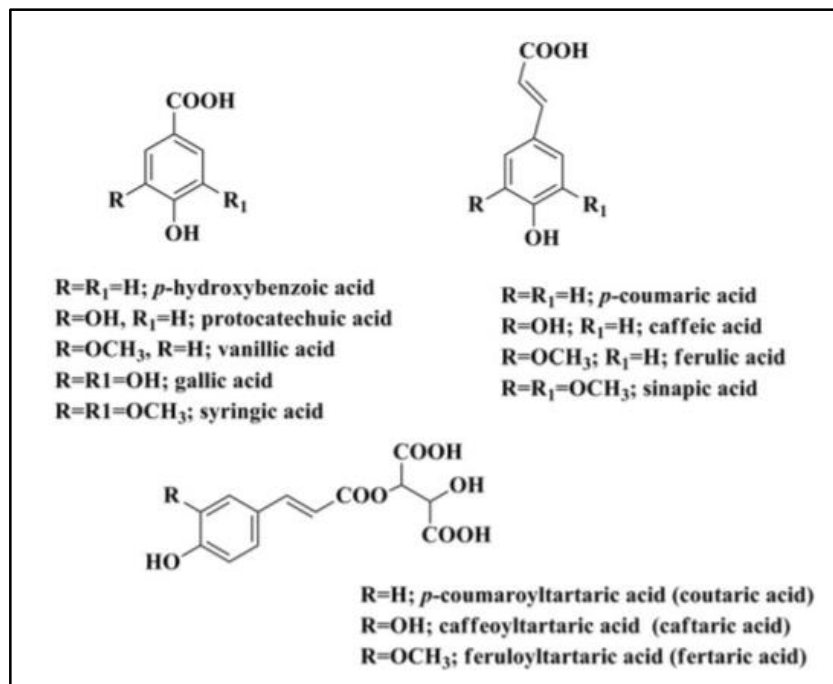


Şekil 2.5. *V. vinifera*'da bulunan başlıca flavonoller

#### Fenolik ve organik asitler

*V. vinifera*'da 6. C'nun farklı derecelerde hidroksilasyonu ve metilasyonu ile en az 15 hidroksisinnamik asit ve *p*-kumarik asidin alifatik yan zincirinden bir C2 fragmanının ayrılması ile hidroksibenzoik asitler oluşmaktadır (Şeki 2.6.). Bu asitlere; kinik, gallik, protokateşik, *p*-hidroksibenzoik asit, çoğunlukla yapraklarda bulunan gentisik,  $\gamma$ -rezorsilik, vanilik, sirinjik ve elajik asit, kaftarik, klorojenik, kafeik, *p*-kumarik, ferulik ve sinapik asit ile bunların bazı türevleri örnek verilebilir (Goufo ve diğerleri, 2020). *V. vinifera* meyve kabukları, çekirdeği ve özsuyunda da kaftarik asit ve *p*-koutarik asit ile fetarik asit olduğu saptanmıştır (Zhang, Wang ve Zhang, 2013). İspanya'da yetişen çeşitli *V. vinifera* genotiplerinde de majör fenolik asit olarak kaftarik asit ile *cis*- ve *trans*-koutarik asit varlığı belirlenmiştir (Pérez-Navarro ve diğerleri, 2019). Türkiye'de yetişen karaerik çeşidi sofralık üzümde yapılan analizlerde de kafeik, kumarik ve fenolik asitlerin varlığı tespit edilmiştir (Pérez-Navarro ve diğerleri, baskıda).

*V. vinifera* meyvelerinde tartarik ve malik asit çok yüksek oranda bulunmaktadır. Toplam organik asit içeriğinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Sitrik asit ise daha düşük oranda bulunmaktadır. Asetik, *p*-kumarik, ferulik ve kafeik asitler ise bitkide bulunan diğer organik asitlerdir. Potasyum tartarat, perikarpa yakın kısımda kristal halde bulunur. (Bombardelli ve Morazzoni, 1995; Eryılmaz, 2004; Goufo, Singh ve Cortez, 2020). Yapraklar tartarik, malik ve oksalik asit ile az miktarda fumarik, süksinik, sitrik ve gliserik asit taşır (Bombardelli ve Morazzoni, 1995; Gabetta ve diğerleri, 2000).



Şekil 2.6. *V. vinifera*'da bulunan benzoik asit türevleri

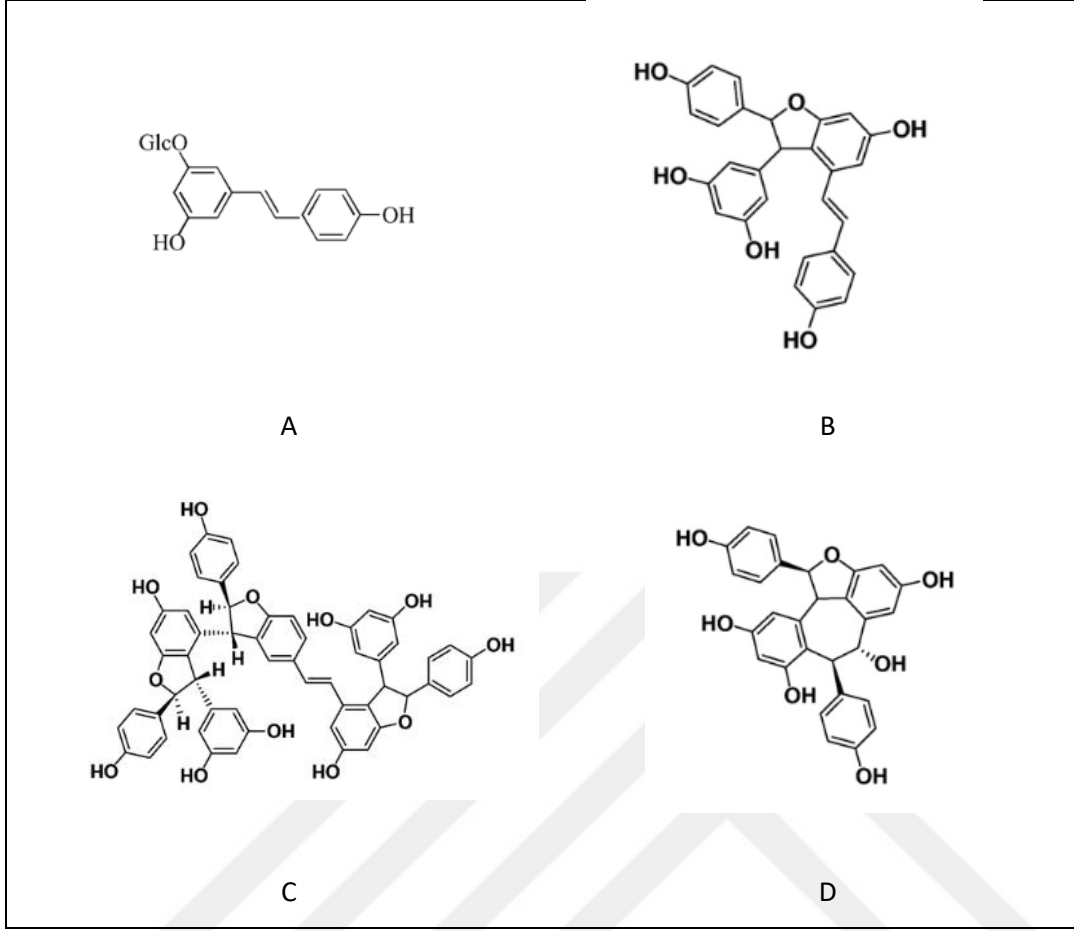
## Stilbenoitler

Stilbenler, iki aromatik halkanın bir etilen köprüsü (C6-C2-C6) ile birleşmiş temel yapısal iskelete sahip sekonder metabolitlerdir. Stilben "parlayan" anlamına gelen Yunanca "stilbos" kelimesinden türemiştir ve UV ışığı altında (320 ve 390 nm civarında) mavi floresan yayar. *Cis* formu, *trans*-izomerine oranla daha düşük yoğunlukta ve daha kısa dalga boyunda bir absorpsiyon spektrumuna yol açar. *Trans*-stilbenik çözeltilerin ışığa maruz bırakılması ile kısmen *cis* formlarına dönüştüğü gösterilmiştir. Şu ana kadar bilinen toplam *V. vinifera* stilbenlerinden 23 adedi monomer olup, bunlar *trans*-astrinjin, *cis*-astrinjin, *trans*-resveratrolozit, *cis*-resveratrolozit, *trans*-resveratrol-2-C-glukozit, *trans*-resveratrol-

10-C-glukozit, *trans*-resveratrol-O-glukozit, *cis*-resveratrol-O-glukozit, *trans*-piseit, *cis*-piseit, *trans*-piseatannol, *trans*-izorapontin, *trans*-resveratrol, *cis*-resveratrol, 2,4,6-trihidroksifenantren-2-O-glukozit, *trans*-izorapontigenin, *cis*-isorapontigenin, *trans*-pinostilben, *cis*-pinostilben, *trans*-pinostilben 4-O-glukozit, *trans*-pterostilben, *cis*-pterostilben ve *trans*-rapontisindir (Şekil 2.3.) (Gris ve diğerleri, 2011; Flamini, Mattivi, De Rosso, Arapitsas ve Bavaresco, 2013; Anđelković, Radovanović, Anđelković ve Radovanović, 2015; Gabaston ve diğerleri, 2017; Goufo, Singh ve Cortez, 2020).

*V. vinifera*'da tespit edilen stilbenoitler genellikle dimerik yapıdadır (Brillante, De Rosso, Dalla Vedova, Maoz, Flamini ve Tomasi, 2018). Bunlar leačianol G ve F, restritizol A, ampelopsin A, D ve F, pallidol, karafenol B, kuadrangularin, (+)-*trans*-ε-viniferin, (+)-*cis*-ε-viniferin, viniferfuran (amurensin H), diptoindonezin A (ε-viniferin-C-glukozit), *trans*-ω-viniferin, *cis*-ω-viniferin, *trans*-δ-viniferin, *cis*-δ-viniferin, *trans*-skirpusin A, maakin A, malibatol A, viniferal, vitizinol B, C ve E, vinifereter A ve B'dir (Zga ve diğerleri., 2009; Pawlus ve diğerleri., 2013; Chaher ve diğerleri, 2014; Saez ve diğerleri., 2018; Kosović, Topiař, Cuřínová ve Sajřrtová, 2020; Wallis, 2020). Ayrıca *V. vinifera*'da ampelopsin B, C ve E, *trans*-miyabenol C, *cis*-miyabenol C, davidiol A, α-viniferin ve viniferol D gibi trimerler de mevcuttur (Gabetta ve diğerleri, 2000; Torregrosa, Vialet, Adivèze, Iocco-Corena ve Thomas, 2015; Tříska, Vrchotová, Balík, Soural ve Sotolář, 2017; Loupit ve diğerleri, 2020).

*V. vinifera*'da bulunan tetramer yapıdaki stilben türevleri arasında umutafenol, izohopeafenol, ampelopsin H, vatikanol C, vitisin A (r2-viniferin), vitisin B (r-viniferin), vitisifuran A ve B, vitisin C, viniferol A, B, C ve E, vilsonol C, heyneanol A ve stenofillol C napalensinol B) bildirilmiştir (Impei, Gismondi, Canuti ve Canini, 2015; Aubert ve Chalot, 2018; Goufo ve diğerleri, 2020; Ramos ve diğerleri, 2020). Yeni bir resveratrol hekzameri olan vinifenol A, *V. vinifera* yapraklarından izole edilen tek hekzamerik yapıdaki stilbendir. Ana stilbenler ise; *trans*-ε-viniferin, *trans*-resveratrol, izohopeafenol, hopeafenol, vitisin B ile ampelopsinlerdir (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. (A) *Trans*-piseit, (B) *trans*-ε-viniferin, (C) vitisin B, (D) ampelopsin

### Kumarinler

*V. vinifera*'daki fitokimyasal çalışmalarda tespit edilen az sayıdaki kumarin türevleri; eskulin, fraksin, eskuletin ve umbelliferondur (Margină ve diğerleri, 2015; Goufo, Singh ve Cortez, 2020).

### **2.2.3. Sabit Yağ**

*V. vinifera* çekirdeği, yetiştirme sürecine ve toprak özelliklerine bağlı olarak %11-27 arasında değişen oranlarda sabit yağ içermektedir (Garavaglia, Markoski, Oliveira ve Marcadenti, 2016; Górnas, Rudzińska, Grygier ve Lācis, 2019). *V. vinifera* çekirdek yağı, doymamış yağ asitleri yönünden çok zengin olup, özellikle linoleik asit oranı (yaklaşık %70) yüksektir (Özcan, Ünver, Gümüş ve Akın, 2012; Sabır, Ünver ve Kara, 2012; Chambre, Tociu, Stanescu ve Popescu, 2019). Oleik (%37) ve linolenik asit ise daha az miktardadır (%0,5) (Cao ve Ito,

2003; Tangolar, Özoğul, Tangolar ve Torun, 2009; Zdunić ve diğerleri, 2019). Ayrıca doymuş yağ asitlerinden palmitik ve stearik asit ile steroller ve tokoferoller ile tokotrienoller de içermektedir (Horvath ve diğerleri, 2006; Agostini ve diğerleri, 2012; Wen ve diğerleri, 2016; Bialek ve diğerleri, 2017; Górnaś, Rudzińska, Grygier ve Lācis, 2019). *V. vinifera* çekirdek yağında E vitamini oranı oldukça yüksektir (454 mg/kg) (Dos Santos Freitas, Jacques, Richter, Silva ve Caramão, 2008). Sabunlaşmayan kısım ayrıca önemli miktarda steroller içermektedir (Crews ve diğerleri, 2006; Rubio, Alvarez-Ortí, Alvarruiz, Fernández ve Pardo, 2009; Bialek ve diğerleri, 2017). Yapraklarda ise farklı oranlarda miristik, palmitik, izopalmitik, stearik, linoleik, palmitoleik ve linolenik asit bulunduğu tespit edilmiştir (Hebhash, Fadel ve Soliman, 1991).

#### 2.2.4. Terpen türevleri

*V. vinifera* L.'nin kök ve yapraklarından 16- $\beta$ -hidroksioleanolik asit ve türevleri,  $\alpha$  ve  $\beta$ -amirenol, taraksasterol, sikloartenol, 24-metilsikloartenol, oleanolik asit ve ursolik asit gibi triterpenik bileşikler izole edilmiştir (Jiang, Fan, Xu, Zhao, Li ve Yu, 2007; Sánchez-Quesada, López-Biedmave Gaforio, 2015; Pensec ve diğerleri, 2016). Nadiren, bazı *V. vinifera* türlerinin yaprak ve filizlerinde uçucu yağa da rastlanmıştır (Bombardelli ve Morazzoni, 1995).

*V. vinifera* meyvesine tat ve koku veren monoterpenik bileşikler genellikle perikarpta bulunmaktadır (Yue ve diğerleri, 2020). Bu bileşikler genellikle geraniol, linalol,  $\alpha$ -terpineol, nerol, sitrionellol ve linaloloksittir (D'Onofrio, Matarese ve Cuzzola, 2017; Yang, Jin, Wang, Kong, Liu ve Tao, 2019). *V. vinifera* meyvesinde bulunan monoterpenik bileşiklerin miktarı varyetelere göre değişmektedir (Hebhash ve diğerleri, 1991; Ou, Du, Shellie, Ross ve Qian, 2010). *V. vinifera* meyvesinin kabuğu %50-70 arasında oleanolik asitten oluşan mumsu bir tabaka ile kaplıdır (Bombardelli ve Morazzoni, 1995). Bitkide vanilin, protokateşualdehit, sinnamaldehit ve koniferol aldehit de teşhis edilmiştir. Yapraklarda ise bütanal, propanal, pentanal, hekzanal, heptanal, oktanal, nonanal ve bunların metil türevleri tespit edilmiştir. Ayrıca 1-bütanol, 1-pentanol, 1-hekzanol, 1-heptanol gibi alkoller ile 2-hekzanon, 2-heptanon gibi ketonlar da bulunmaktadır (Ju ve diğerleri, 2018; Di Francesco ve diğerleri, 2020; Petretto ve diğerleri, 2021).

### 2.2.5. Aminoasitler ve vitaminler

*V. vinifera*'daki azot ve aminoasit miktarı tip, yetiştirme koşulları ve toprak yapısı gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Olgunlaşma esnasında azot içeriği artmakta iken, azot içeriğinin yarısını amonyum iyonları oluşturmaktadır. Amonyum iyonları bitkide proteik yapıdaki maddelerin sentezinde kullanılmaktadır. *V. vinifera*'da olgunlaşma sırasında en yüksek miktarda arjinin bulunmakta olup, ayrıca bulunan aminoasitler arasında alanin,  $\gamma$ -amino bütirik asit, aspartik ve glutamik asit, pironin serin, treonin, glisin, lösin, izolösin, fenilalanin ve tirozin varlığı tespit edilmiştir (Manela ve diğerleri, 2015; Rossouw ve diğerleri, 2017; Guan ve diğerleri, 2017; Gambetta, Cozzolino, Bastian ve Jeffery, 2018; Bouzas-Cid, Falqué, Orriols ve Mirás-Avalos, 2018; Chen, Capone, Nicholson ve Jeffery, 2019).

Kuru üzüm C vitamini (1 mg/100 g), karoten, tiamin, riboflavin ve niasin içermektedir (Aubert ve Chalot, 2018; Jia ve diğerleri, 2019; Meng, Yan, Zhang, Li, Duan ve Pan, 2019). Ayrıca yapraklardaki C vitamini meyvelerden daha fazladır. Üzüm taneleri ve şırasında ise tiamin, riboflavin, niasin, piridoksin, pantotenik asit, folik asit, biotin ve inozitol tespit edilmiştir. Yaprakları çiçeklenme zamanında karotenoit bakımından zenginleşmektedir. Meyve olgunlaşması esnasında biotin dışındaki vitaminler artmaktadır (Çelik ve diğerleri, 2005).

### 2.2.6. Enzimler

Çalışmalar olgunlaşmamış üzümde yüksek oranda invertaz bulunduğunu göstermiştir (Molero de Ávila, Alarcón, Uriarte, Mancha, Moreno ve Francisco-Morcillo, 2019). Olgunlaşma esnasında invertaz, sükroz sentetaz, sükroz-fosfat sentetaz ve sükroz fosfataz aktivitelerinin artışı ile meyvelerde şeker üretimi gerçekleşir (Famiani ve diğerleri, 2014). Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz miktarı meyve oluşumunun ilk döneminde düşük miktardadır. Katalaz, askorbik asit oksidaz, peroksidaz, polifenol oksidaz, pektin metilesteraz ve pektin esteraz ise bitkide bulunan diğer enzimlerdir (Bombardelli ve Morazzoni, 1995; Yoo, Chung ve Kang, 2004; Young ve diğerleri, 2015; Rustioni ve diğerleri, 2020).

### 2.2.7. Ozlar ve diğer bileşikler

Glikoz ve fruktoz, *V. vinifera*'da yüksek miktarda bulunan ozlardır (Castellarin, Gambetta, Wada, Shackel ve Matthews, 2011). Olgunlaşmamış üzümde glikoz, fruktozdan daha fazladır (Mao ve diğerleri, 2017). Ayrıca üzüm tanelerinde galaktoz, arabinoz, mannoz, ramnoz ve galaktronik asit tespit edilmiştir (Tanker ve diğerleri, 2004; Bombardelli ve Morazzoni, 1995). Bitkinin hücre duvarında çözünmeyen pektin üzüm suyunda ise çözünen pektin bulunmuştur. Pektinin görevi olgunlaşma esnasında meyvenin yumuşaklığını sağlamaktır.

Ayrıca üzüm çekirdeğinin protein (%11), lif (%35), mineral (%3) ve su (%7) da içerdiği bildirilmiştir (Ma ve Zhang, 2017).

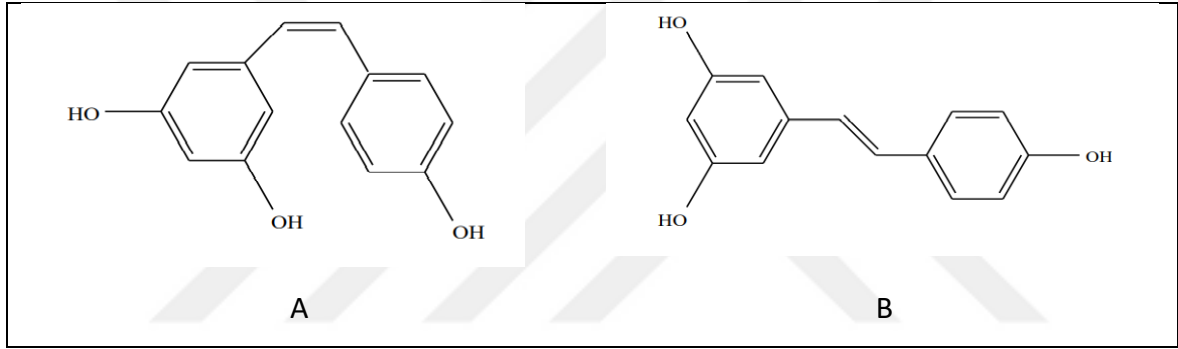
### 2.3. Resveratrolün Kimyasal Yapısı, Bulunduğu Bitkiler ve Bitkide Biyosentezi

Resveratrol doğada üzüm kabuğunda yüksek miktarda bulunan ve bitkiyi fungal enfeksiyonlardan koruyan polifenol yapıda antioksidan özellikli bir fitoaleksindir (Yaman ve diğerleri, 2012). Resveratrol (3,5,4'-*trans*-trihidroksistilben) ilk kez 1930'larda *Veratrum grandifolium* (Maxim. ex. Miq.) O.Loes'den elde edilmiş olup (Takaoka, 1939), 1977 yılında ise *V. vinifera* gövde ve yapraklarında tespit edilmiştir. 1991 yılında ise kimyasal sentezi yapılmıştır. Resveratrol, Japonya'da "kojo-kon", İngiltere'de ise "knotweed" olarak bilinen *Polygonum cuspidatum* Willd. ex Spreng.'in köklerinden 65 yıl kadar önce elde edilmiştir. Resveratrol pek çok bitki tarafından sentezlenmekte olup, özellikle kokulu siyah üzüm türlerinde yüksek oranda bulunur. Resveratrol 34 familyaya bağlı yaklaşık 100 türde analiz edilmiştir (Kındır, 2010; İnal, 2011; Arslan, 2009). Başta üzüm olmak üzere dut, salatalık kabuğu, patates, ahududu, yer fıstığı (*Arachis hypogea* L.), antep fıstığı, fındık, Japon madımağı (*P. cuspidatum*/ yeni adı ile *Reynoutria japonica* Houtt.) böğürtlen, çilek gibi meyveleri ile İsveç çamı ve doğu beyaz çamı gibi çam türlerinde bulunmaktadır (Cai, Knorr ve Smetanska, 2012). Ayrıca, ökaliptus, ladin, yaban mersini ve baklagiller de dahil olmak üzere 70'in üzerinde bitki türünde bulunduğu tespit edilmiştir.

Bugüne kadar yapılan araştırmalar, siyah üzümün beyaz üzüme göre daha fazla resveratrol içerdiğini ve şarabın taze üzümünden çok daha yüksek oranda resveratrol içerdiğini

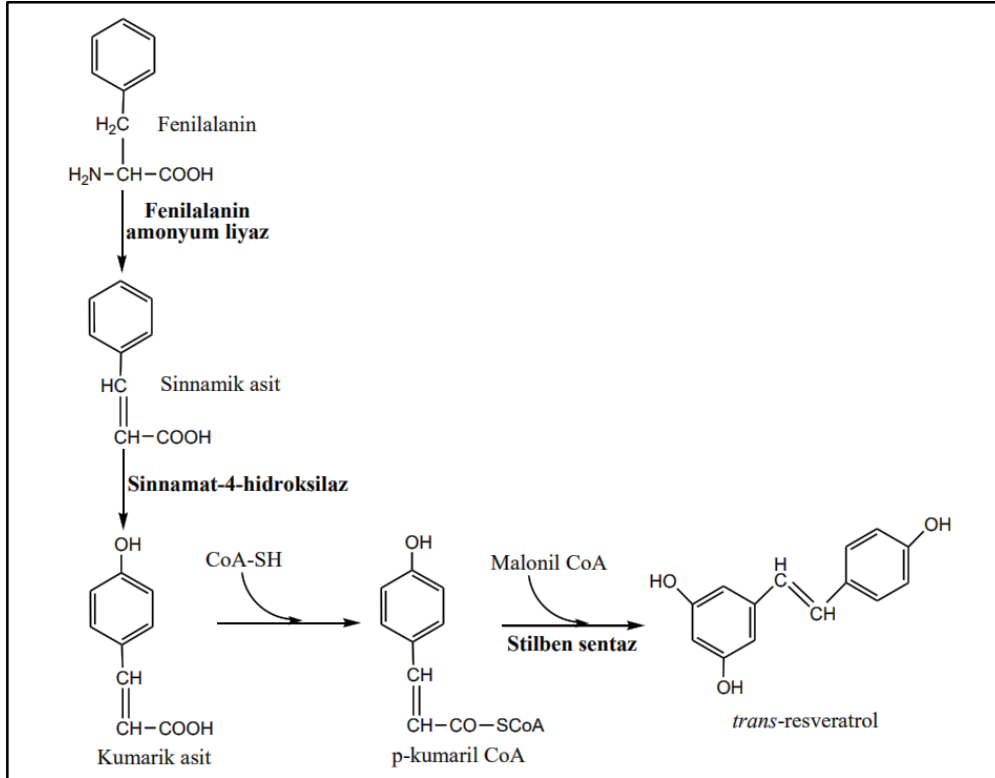
göstermiştir. Resveratrol meyvenin pulpasından ziyade kabuğunda bulunur. *Cis*-resveratrol, üzüm kabuğu veya suyunda tespit edilemediğinden, *trans*-resveratrolün izomerizasyonundan veya resveratrol polimerlerinin üzüm kabuğunun fermantasyonu boyunca parçalanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. 1 gram taze üzüm kabuğunda 50-100 µg resveratrol mevcut iken, 1 L kırmızı üzüm şirasında 1.5-3 mg arasında resveratrol bulunduğu bildirilmiştir (Yaman ve diğerleri, 2012).

Resveratrol yalnızca bitkilerde değil aynı zamanda; *Botryosphaeria*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Mucor* ve *Alternaria* gibi mikrofungus türlerinde de mevcuttur (Kataria ve Khatkar, 2019).



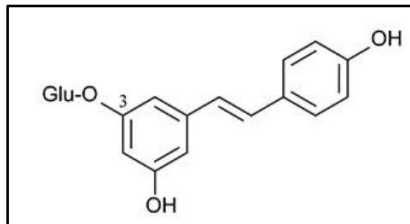
Şekil 2.8. *Cis*-resveratrol (A) ve *trans*-resveratrol (B)

Resveratrolün üzümde köklerde, çekirdekte ve gövdede de bulunmasına rağmen, en yüksek miktarda üzüm kabuğunda olduğu saptanmıştır. Resveratrol bitkilerin savunma sistemlerinin fungal enfeksiyonlar veya UV ışınları sonucu etkilenmesiyle ortaya çıkan *p*-kumaroil-KoA ve malonil-KoA tarafından sentezlenir (Yaman ve diğerleri, 2012). Resveratrol biyosentezini stilben sentaz adlı enzim kataliz etmektedir. *Trans*-resveratrolün biyosentezi *p*-kumarol-KoA'nın *p*-kumarol kalıntısı ile malonil-KoA'dan 3 adet C-2 alt ünitesinin dekarboksilasyonu ile kondenzasyon sonucu oluşur (Şekil 2.9.) (İnal, 2011).



Şekil 2.9. *Trans*-resveratrol biyosentezi

*Cis* ve *trans*-resveratrolün glikozit formları resveratrol-3-O- $\beta$ -glikozit olarak bilinen piseittir (Şekil 2.10.). Glikozilasyon *trans*-resveratrolün enzimatik oksidasyonunu önlemekte ve biyolojik etkinliğini korumakta, böylece stabilitesini ve biyoyararlanımını artırmaktadır. Glikolize formdaki resveratrol suda kolay çözündüğünden, gastrointestinal sistemden kolay absorbe edilmektedir. Absorbsiyondan sonra karaciğerde *trans*-resveratrol-3-O-glukuronit ve *trans*-resveratrol-3-O-sülfata metabolize olur. İntravenöz yolla 14,4 dk gibi kısa bir zamanda resveratrol yarı miktarına ulaşır. İnsanlarda oral resveratrolün yüksek bir absorpsiyonu söz konusudur, ancak çok düşük biyoyararlanıma sahiptir (İnal, 2011). Resveratrol kalsiyum miktarında azalmaya neden olarak kemiklerde katabolik etki gösterir.



Şekil 2.10. Resveratrol-3-O- $\beta$ -glikozit

## 2.5. *V. vinifera*'nın Biyolojik Aktiviteleri

Üzümün gıda olarak yaprağı, sofralık ve kurutmalık olarak ise meyvesi kullanılmaktadır. Aynı zamanda meyvelerinden pestil, pekmez, sirke gibi gıda ürünleri ile şarap yapımında faydalanılmaktadır. *V. vinifera* çekirdeğinden elde edilen yağ ise son yıllarda tıbbi ve kozmetik açıdan değerlendirilmeye başlanmıştır (Demiryürek, 2006). Üzüm, Anadolu'da kansızlığa karşı kullanılmaktadır. Manisa'da çekirdek, dal, meyve, kuru meyve, yaprak ve lateks; alerji, yara bakımı, kansızlık, soğuk algınlığı, grip, gaz ve bronşit tedavisinde kullanılmaktadır (Insanu, Karimah, Pramastya ve Fidrianny, 2021).

Pakistan'da *V. vinifera* geleneksel tıpta gaz giderici, kan temizleyici, balgam söktürücü ve susuzluğu giderici olarak kullanılmaktadır. İtalya'da sindirim sistemi ile ilgili hastalıkları tedavi etmek için ve şarap gibi alkollü içeceklerin yapımında kullanılmaktadır. Kıbrıs Cumhuriyeti'nde, *V. vinifera*' dan elde edilen şarap, sirke ve ispiroto merhem, lapa ve gargara olarak kullanılmaktadır (Insanu ve diğerleri, 2021).

*V. vinifera* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmalarını araştırmak için “*Vitis vinifera*” ve “resveratrol” anahtar kelimeleri ile PubMed, Scopus ve WoS veri tabanları taranmış ve 10.000'in üzerinde makale yayınlandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle özet olarak; *V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen başlıca biyoaktivite çalışmaları sınıflandırılarak daha kolay anlaşılması açısından ilgili çizelgelerde değinilmiştir.

### 2.5.1. Antioksidan aktivite

*V. vinifera* ekstreleri fenolik maddeler, flavonoidler ve polifenoller gibi aktif bileşenlerinin varlığı nedeniyle güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir (Devi ve Singh, 2017). *V. vinifera* türleri üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarını araştırmak için, “*Vitis vinifera*”, “resveratrol” ve “antioksidan” anahtar kelimeleri ile PubMed, Scopus ve WoS veri tabanları taranmıştır. *V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen başlıca antioksidan aktivite çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak, Çizelge 2.3.'te sunulmuştur.

Çizelge 2.3. *V. vinifera* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

| <i>In vitro</i>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Kullanılan kısım                         | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kaynaklar                                     |
| Dal ve yaprak ekstresi                   | DPPH radikal süpürücü aktivite:<br>Dal ekstresi; IC <sub>50</sub> 0,155 ± 0,04 mg/mL<br>Yaprak ekstresi; IC <sub>50</sub> 0,248 ± 0,01 mg/mL<br>Troloks (referans); IC <sub>50</sub> 0,011 ± 0,00 mg/mL<br>FRAP:<br>Dal ekstresi; 10,60 ± 0,39 µmol TE/mL<br>Yaprak ekstresi; 6,29 ± 0,20 µmol TE/mL<br>Referans: Verilmemiş                                                                                                                                                                            | Moldovan ve diğerleri, 2020                   |
| Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi | 100 mg/L üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi, süperoksit anyonu ve hidroksil radikalini %78-81 inhibe ederken, C ve E vitamini kombinasyonu bu iki radikali %36-44 oranında inhibe etmiştir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Bagchi ve diğerleri, 1997                     |
| Kuru üzüm metanol ekstresi               | DPPH radikal süpürücü aktivite: IC <sub>50</sub> 574,1 ± 37,6 µg/mL<br>Referans: Verilmemiş<br>tBHP-kaynaklı sitotoksistide, periferik kan mononükleer hücrelerinde 500 µg ekstre glutatyon (GSH) düzeylerinde 465 µM artış sağlamıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                | Kaliora ve diğerleri, 2009                    |
| Yaprak ekstresi                          | DPPH radikal süpürücü aktivite: IC <sub>50</sub> 11,18 ± 0,12 µg/mL<br>BHT (referans): IC <sub>50</sub> 8,32 µg/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Aouey ve diğerleri, 2016                      |
| Çekirdek ekstresi                        | β-karoten soldurma yöntemi (100 ppm)<br>Aseton ekstresi %65,0 ± 1,53<br>Metanol ekstresi %66,0 ± 2,26<br>Etil asetat ekstresi %77,3 ± 2,51<br>Referans: Verilmemiş<br>DPPH radikal süpürücü aktivite (%inhibisyon): 25 ppm'de<br>Aseton: su: asetik asit (90:9.5:0.5) ekstresi; %45,6<br>Metanol: su: asetik asit (90:9.5:0.5) ekstresi; %41,3<br>Referans: Verilmemiş                                                                                                                                  | Jayapraka ve diğerleri, 2003                  |
|                                          | 5–100 mg/mL ekstre H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ile muamele edilmiş trombositlerde glutatyon redüksiyonunu artırmıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kedzierska ve diğerleri, 2011                 |
|                                          | TEAC: 6,1 ± 0,8 mmol TEAC/g<br>FRAP: 6,5 ± 0,5 mmol Fe <sup>2+</sup> /g<br>ORAC: 8,6 ± 0,7 mmol TEAC/g<br>Referans: Verilmemiş                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cádiz-Gurrea ve diğerleri, 2017               |
|                                          | DPPH: 11,624 µg/g GAE<br>FRAP: 14,807 µg/g GAE<br>ABTS: 6518 µg/g GAE<br>Referans: Verilmemiş                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Insanu ve diğerleri, 2021                     |
| Meyve ekstresi                           | DPPH: IC <sub>50</sub> 0,270 ± 0,001 mg/mL<br>ABTS: IC <sub>50</sub> 0,040 ± 0,003 mg/mL<br>FRAP: IC <sub>50</sub> 0,98 ± 0,01 mg/mL<br>ORAC: IC <sub>50</sub> 2036 ± 46 µM TEAC/g<br>Referans: Verilmemiş                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zeghad ve diğerleri, 2019                     |
| Çekirdek ekstresi                        | DPPH radikal süpürücü aktivite: EC <sub>50</sub> 66,6-183,8 mg/L<br>BHT (referans): EC <sub>50</sub> 194,9 ± 2,1 mg/L<br>Kersetin (referans): EC <sub>50</sub> 85,0 ± 6,2 mg/L<br>Vitamin C (referans): EC <sub>50</sub> 125,8 ± 5,2 mg/L<br>Gallik asit (referans): EC <sub>50</sub> 40,0 ± 2,4 mg/L<br>Süperoksit radikali (O <sub>2</sub> <sup>•</sup> ): EC <sub>50</sub> 66,8 ± 1,9-194,5 ± 3,7 mg/L<br>Gallik asit (O <sub>2</sub> <sup>•</sup> için, referans): EC <sub>50</sub> 39,4 ± 3,0 mg/L | Çölkesen, Aydın, Işimer, Orhan ve Şener, 2006 |

Çizelge 2.3. (devamı) *V. vinifera* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

| <i>In vitro</i>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                         |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Kullanılan kısım                               | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kaynaklar                               |
| Yaprak ekstresi                                | DPPH radikal süpürücü aktivite: IC <sub>50</sub> 0,3 ± 0,0 mg/mL<br>Askorbik asit (referans): IC <sub>50</sub> 0,00-0,05 mg/mL<br>BHT (referans): IC <sub>50</sub> 0,05-0,10 mg/mL<br>Gallik asit (referans): IC <sub>50</sub> 0,05-0,10 mg/mL<br>FRAP: 0-2 mmol/g AEAC<br>Askorbik asit (referans): 5,7 ± 0,2 mmol/g<br>BHT (referans): 5,2 ± 0,0 mmol/g<br>Gallik asit (referans): 13,7 ± 0,3 mmol/g<br>Lipit peroksidasyonu üzerine inhibitör etki (%1 konsantrasyonda): %99,0 ± 0,2-90,4 ± 0,6 ( <i>p</i> < 0,05)<br>BHT ve askorbik asit (referans): % değeri belirtilmemiş | Koşar ve diğerleri, 2007                |
| Çekirdek ekstresi                              | Radyasyona bağlı oksidatif strese radyasyondan 14 gün önce 100 mg/kg ekstre <i>p.o.</i> uygulama, kalp ve pankreası oksidatif hasara karşı koruma sağlamıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Saada ve diğerleri, 2009                |
|                                                | 3 × 30 mg GAE/kg <i>p.o.</i> uygulama ile plazma antioksidan kapasitesinde artış gözlenmiştir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Mureşan ve diğerleri, 2010              |
| Üzüm suyu                                      | Karbon tetraklorürün (CCl <sub>4</sub> ) neden olduğu doku hasarına karşı 2 mL/kg ekstre, 28 gün boyunca uygulama, malondiladehitte (MDA) düşüş, ALT, AST'de yükseliş, antioksidan kapasitede artış olmuştur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pirinççioğlu ve diğerleri, 2012         |
| Üzüm kabuğu ve pulpa ekstresi                  | Etanol kaynaklı oksidatif stres oluşturulmuş sıçanlarda, 12 hafta boyunca 2,5 g/kg <i>p.o.</i> uygulama ile ALT ve AST'de düşüş, süperoksit dismutaz (SOD) ve GSH'da artış sonucu oksidatif strese azalış saptanmıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mukherjee ve diğerleri, 2012            |
| Çekirdek ekstresi                              | Kurşun-kaynaklı oksidatif stres oluşturulmuş sıçanlarda, 30 gün boyunca 400 mg/kg <i>p.o.</i> uygulama ile antioksidan kapasitede artış, hematolojik parametrelerde düzelme belirlenmiştir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Lakshmi ve diğerleri, 2013              |
| Klinik çalışmalar                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                         |
| Çekirdek ekstresi                              | Tip 2 diyabetik hastalar (yaş ortalaması; 47,5)<br>Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma<br>200 mg/gün, 2 ay boyunca<br>Toplam antioksidan kapasite, SOD, GPX (Glutasyon peroksidaz) ve MDA'da değişiklik gözlenmemiştir ( <i>p</i> > 0,05)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Pourghasse m-Gargari ve diğerleri, 2011 |
| Üzüm meyvesi (hardaliye) içeren karışım içecek | Randomize, kontrollü çalışma (n= 89)<br>40 gün boyunca 200/400 mL<br>Dien konjugat (DC), MDA ve homosistein konsantrasyonlarında azalış ( <i>p</i> < 0,001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Amoutzopoulos ve diğerleri, 2013        |
| Üzüm çekirdeği ekstresi                        | Randomize, kontrollü klinik çalışma (n= 87)<br>Koroner baypas cerrahisi uygulamasından 24 saat önce veya her altı saatte bir 100 mg ekstre<br>MDA'da ve ( <i>p</i> = 0,04) azalma, GPX ve SOD'da farklılık gözlenmemiştir ( <i>p</i> > 0,05)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Safaei ve diğerleri, 2017               |
| Üzüm ekstresi kapsülü (350 mg)                 | Randomize, çift kör, plasebo kontrollü pilot çalışma<br>6 hafta boyunca<br>SOD'da ( <i>p</i> = 0,032) artış, toplam kolesterol (TC)/HDL oranlarında azalış, ( <i>p</i> = 0,037), HDL'de ( <i>p</i> = 0,001) artış saptanmıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Evan ve diğerleri, 2014                 |
| Üzüm tozu takviyesi                            | Hemodiyaliz hastalarında (n = 16)<br>Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma<br>500 mg polifenol/gün 5 hafta boyunca GPX'te azalış ( <i>p</i> < 0,05) gözlenmiştir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Janiques ve diğerleri, 2014             |

Çizelge 2.3. (devamı) *V. vinifera* üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

| Klinik çalışmalar |                                                                                                                                                                                        |                                      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Kullanılan kısım  | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                  | Kaynaklar                            |
| Resveratrol       | Kronik böbrek hastalarında (n= 20) (yaş ortalaması: 62) Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma, 0,5 g/gün 4 hafta boyunca SOD'da ve GPX'te azalış ( $p < 0,05$ ) Saptanmıştır. | Saldanha ve diğerleri, 2016          |
|                   | Sağlıklı erkeklerde (yaş ortalaması: 21,5) (n= 60) Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma 100 mg/gün 90 gün uygulama ile SOD'da ve GPX'te azalış ( $p < 0,05$ ) gözlenmiştir.  | Macedo, Vieira, Marin ve Otton, 2015 |

Proantosiyanidinlerin oksidasyonu önleyici ve zincir kırıcı olarak antioksidan mekanizma üzerinde iki farklı noktadan etki gösterdiği ve bu mekanizmalarla lipidlerdeki çifte bağları koruduğu gösterilmiştir. Prosiyanidinler, peroksitlemiş lipidlerin parçalanma fazının başlamasını önemli ölçüde geciktirmekte ve bu süre boyunca parçalanma ürünlerinin oluşumunu tamamen engellemektedir. Ayrıca prosiyanidinler, reaktif oksijen türlerinden (ROS) etkilenen bazı enzimlerin (ksantin oksidaz, elastaz, kolajenaz, hiyalüronidaz,  $\beta$ -glukuronidaz) aktivitesini güçlü ve non-kompetitif bir şekilde inhibe etmektedir. Prosiyanidinlerin, peroksil radikallerini süpürmede vitamin E ile sinerjik olarak hareket ettiği ve vitamin E tüketimi üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (Bombardelli, Morazzoni, Carini, Aldini ve Maffei Facino, 1997).

### 2.5.2. Antidiyabetik aktivite

Diyabetin, koroner ve periferik arter hastalık insidansını ve felç riskini artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda, hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan endotelial disfonksiyona neden olmaktadır (Akaberi ve Hosseinzadeh, 2016).

Çalışmalar, *V. vinifera* gibi polifenol bakımından zengin gıdaların özellikle üzüm çekirdeğinin hiperlipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendroma karşı koruyucu etkilerine dair kanıtlar sağlamıştır. Çalışmalardaki ortak sonuç, aktiviteden polifenollerin sorumlu olduğudur (Akaberi ve Hosseinzadeh, 2016). *V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen başlıca antidiyabetik aktivite çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak, Çizelge 2.4.'de sunulmuştur.

Çizelge 2.4. *V. vinifera* üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmalarına örnekler

| <i>In vitro</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Kullanılan kısım                            | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                                                             | Kaynaklar                            |
| Tohum, meyve kabuğu ve kök ekstresi         | Rat pankreas hücrelerinde insülinotropik etki (%135-543)                                                                                                                                                                          | Doshi ve diğerleri, 2015             |
| Posa (prina) çekirdek ve gövde              | IC <sub>50</sub> 17,35 µg/mL ile glikojen fosforilazın inhibisyonu<br>α-glikozidaz üzerinde IC <sub>50</sub> 10 µg/mL'den daha düşük etki<br>Referans; IC <sub>50</sub> 828,7 ± 18,0 µg/mL                                        | Kantsadi ve diğerleri, 2014          |
| Çekirdek, meyve kabuğu ve meyve ekstresi    | α -amilaz ve α-glikosidaz üzerinde; IC <sub>50</sub> 0,27 -1,13 mg/mL arasında değerle antidiyabetik etki                                                                                                                         | Tkacz ve diğerleri, 2019             |
| Kırmızı üzüm suyu                           | α -amilaz ; IC <sub>50</sub> 369 ± 14 µg/mL<br>Akarboz (referans); IC <sub>50</sub> 440 ± 30 µg/mL<br>α-glikosidaz; IC <sub>50</sub> 65.0 ± 1.4 µg/mL<br>Akarboz (referans); IC <sub>50</sub> 1439 ± 85 µg/mL                     | Ostberg-Potthoff ve diğerleri, 2019  |
| <i>In vivo</i>                              |                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |
| Çekirdek ekstresi                           | 30 gün boyunca 25 mg/kg, PPAR-γ, GLUT-4 ve IRS1'i downregüle ederek insüline dirençli adipositlerde glukoz alımının uyarılması, plazma insülin seviyelerinde düşüş                                                                | Montagut ve diğerleri, 2010          |
|                                             | 4 hafta boyunca 100, 200 ve 400 mg/kg ekstre, tip 2 diyabetik ratlarda β-katenin geninin düzeyini değiştirmiş ( $p < 0,05$ ) pankreas ağırlıkları kontrole kıyasla yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ )                              | Mutlu, 2016                          |
|                                             | Streptozotosin nedenli diyabetik sıçanlarda 100 mg/kg ekstre PON1'de artış sağlamıştır.                                                                                                                                           | Kıyıcı ve diğerleri, 2010            |
| Yaprak ekstresi                             | 500 mg/kg dozlarında 30 dk'da tolbutamitden daha güçlü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, 250 mg/kg ekstre referans ilaç kadar kan şekeri seviyesi üzerinde etki göstermiştir (%11,8-26,0)                                       | Orhan ve diğerleri, 2006             |
| Meyve kabuğu ekstresi                       | Alloksan-nedenli diyabetik sıçanlarda 200 mg/kg ekstre, hipoglisemik etki göstermiş, GLUT-4'ü artırarak insülin direncini azaltmıştır.                                                                                            | Soares de Moura ve diğerleri, 2012   |
| Kırmızı ve beyaz üzüm posa (prina) ekstresi | 400 mg/kg ekstre<br>Postprandiyal hipergliseminin baskılanması (%35), bağırsak α-glukozidazlarının inhibisyonu                                                                                                                    | Hogan ve diğerleri, 2010             |
| Meyve kabuğu ekstresi                       | Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda 200 mg/kg ekstre<br>Plazma glukoz düzeyini ve insülin direncinde azalma                                                                                                                    | Emiliano ve diğerleri, 2011          |
| Klinik Çalışmalar                           |                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |
| Çekirdek ekstresi                           | Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma (yaş aralığı: 61.8 ± 6,36) (n= 32)<br>600 mg/gün 4 hafta boyunca<br>Enflamasyon ve glisemi belirteçlerinde iyileşme                                                                | Kar ve diğerleri, 2009               |
|                                             | Randomize, çift kör, klinik çalışma (yaş aralığı; 30-35) (n= 48)<br>200 mg/gün 2 ay boyunca<br>TG, toplam kolesterol, HDL ve LDL'deki değişiklikler açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.                      | Abedini ve diğerleri, 2013           |
| Trans-resveratrol                           | Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, klinik çalışma (n= 24)<br>3×500 mg 90 gün<br>Glikoz ve insülin düzeylerinde, kilo, vücut-kitle indeksi, yağ kütlesi, bel çevresi ve toplam insülin salgılanmasında azalmaya yol açmıştır. | Méndez-Del Villar ve diğerleri, 2014 |

Çizelge 2.4. (devamı) *V. vinifera* üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmalarına örnekler

| Klinik çalışmalar                 |                                                                                                                                                                                                                                 |                              |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Kullanılan kısım                  | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                                                           | Kaynaklar                    |
| Resveratrol                       | Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma (n= 10)<br>3 g/gün 12 hafta boyunca<br>SIRT1 ( $p = 0,016$ ) ve p-AMPK/AMPK ( $p = 0,032$ ) ekspresyonunda artış                                                                 | Goh ve diğerleri, 2014       |
|                                   | Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü, klinik çalışma (n= 19)<br>2×5 mg/gün 4 hafta boyunca<br>Trombositlerde pAkt/Akt oranında artış ve insülin direncinde azalma                                                             | Brasnyó ve diğerleri, 2011   |
|                                   | Randomize, açık etiketli, kontrollü çalışma (n= 62)<br>250 mg/gün 3 ay boyunca<br>HBA1c, sistolik kan basıncı, toplam kolesterol ve toplam proteinde düzeltilmeler                                                              | Bhatt ve diğerleri,          |
| Resveratrol (Resvida® 150 mg/gün) | Randomize, çift kör, çapraz-geçişli çalışma<br>30 gün boyunca<br>Tokluk glukagon tepkilerinde baskılanma                                                                                                                        | Knop ve diğerleri, 2013      |
| Resveratrol                       | Diyabetik ayak ülserli hastalarda (n= 24)<br>Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü çalışma<br>2×50 mg 60 gün boyunca<br>Diyabetik ülser boyutunu yansıtan parametrelerde düşüş                                                 | Bashmakov ve diğerleri, 2014 |
|                                   | Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü, klinik çalışma (n= 66)<br>1 g/gün 45 gün boyunca<br>Sistolik kan basıncı, açlık kan şekeri, HBA1c, insülin, insülin direnci azaltırken ( $p < 0,0001$ ), HDL artmıştır ( $p < 0,001$ ). | Movahed ve diğerleri, 2013   |

### 2.5.3. Antimikrobiyal aktivite

*V. vinifera* türleri üzerinde yapılan antibakteriyel, antifungal etki ile ilgili çalışmalarını yöntemlerine göre sınıflandırılarak Çizelge 2.5.'te sunulmuştur.

Çizelge 2.5. *V. vinifera* üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarına örnekler

| Kullanılan kısım          | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                                          | Kaynaklar                         |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Dal ekstresi              | <i>Candida</i> türlerine karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) 28-37 µg/mL<br><i>Fusarium</i> türlerine karşı MİK 250-300 ppm                                                                            | Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2016 |
| Yaprak metanolik ekstresi | <i>C. albicans</i> MİK 80,9 µg/mL<br><i>Aspergillus niger</i> MİK 75,4 µg/mL<br><i>S. aureus</i> MİK > 100<br><i>B. subtilis</i> MİK > 100<br><i>K. pneumoniae</i> MİK > 100<br><i>P. aeruginosa</i> MİK > 100 | Sharifi-Rad ve diğerleri, 2014    |
| Posa ekstresi             | 16 µg/mL <i>C. albicans</i> oluşumunda %63 azalış                                                                                                                                                              | Simonetti ve diğerleri, 2019      |
| Yaprak sulu ekstresi      | İnhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla)<br><i>S. aureus</i> 30 mm<br><i>E. faecalis</i> 28 mm<br><i>E. coli</i> 28,9 mm<br><i>P. aeruginosa</i> 23,7 mm                                                         | Ahmad ve diğerleri, 2014          |

Çizelge 2.5. (devamı) *V. vinifera* üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarına örnekler

| Kullanılan kısım      | Yöntemler ve Sonuçlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kaynaklar                       |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Dal ekstresi          | IL-8, IL-6 ve IL-1 $\beta$ salımında azalma<br>İnhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla)<br><i>S. aureus</i> 'a karşı 14,5 mm<br><i>P. gingivalis</i> 10 $\pm$ 0,00 mm<br><i>E. faecalis</i> 10 $\pm$ 0,00 mm<br><i>S. mutans</i> 10 $\pm$ 0,00 mm<br><i>E. coli</i> 10 $\pm$ 1,41 mm<br><i>Klebsiella</i> sp. 0 $\pm$ 0,00 mm<br><i>C. albicans</i> 0 $\pm$ 0,00 mm                        | Moldovan ve diğerleri, 2020     |
| Yaprak ekstresi       | IL-8, IL-6 ve IL-1 $\beta$ salımında azalma göstermiştir.<br>İnhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla)<br><i>S. aureus</i> 'a 12 $\pm$ 1,41 mm<br><i>P. gingivalis</i> 13 $\pm$ 1,41 mm<br><i>E. faecalis</i> 12 $\pm$ 1,41 mm<br><i>S. mutans</i> 11,5 $\pm$ 0,71 mm<br><i>E. coli</i> 11,5 $\pm$ 0,71 mm<br><i>Klebsiella</i> sp. (inhibisyon yok)<br><i>C. albicans</i> (inhibisyon yok) |                                 |
| Çekirdek ekstresi     | Çoklu ilaç-dirençli <i>S. aureus</i> suşlarına karşı 1,1-1,7 cm inhibisyon zon çapı                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Al-Habib ve diğerleri, 2010     |
|                       | <i>B. cereus</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> ve <i>S. aureus</i> 'u 850-1000 ppm'de inhibe etmiştir.<br><i>E. coli</i> ve <i>P. aeruginosa</i> 'yı 1250-1500 ppm'de tamamen inhibe etmiştir.<br><i>Leuconostor</i> sp. MİK 380 $\mu$ g/mL<br><i>Micrococcus</i> sp. MİK 450 $\mu$ g/mL                                                                                    | Jayaprakasha ve diğerleri, 2003 |
| Yaprak ekstresi       | İnhibisyon zon çapları (mm, sırasıyla)<br><i>Streptococcus</i> sp. 11,5 mm inhibisyon zon çapı<br><i>P. gingivalis</i> 13 mm<br><i>E. faecalis</i> 12 mm<br><i>S. aureus</i> 12 mm<br><i>E. coli</i> 11,5 mm                                                                                                                                                                             | İnsanu ve diğerleri, 2021       |
| Dal ekstresi          | <i>P. gingivalis</i> 10 mm<br><i>E. faecalis</i> 10 mm<br><i>S. mutans</i> 10 mm<br><i>S. aureus</i> 14.5 mm<br><i>E. coli</i> 10 mm                                                                                                                                                                                                                                                     |                                 |
| Meyve kabuğu ekstresi | <i>Lactococcus</i> sp. MİK 4500 $\mu$ g/mL<br><i>Streptococcus</i> sp. MİK 4250 $\mu$ g/mL<br><i>Bacillus</i> sp. MİK 3750-4800 $\mu$ g/mL                                                                                                                                                                                                                                               |                                 |
| Resveratrol           | 75 $\mu$ M ve 100 $\mu$ M 72 saat preinkübasyon, <i>H. pylori</i> ile enfekte olmuş hücrelerden IL-8 salgılanmasının engellenmesi                                                                                                                                                                                                                                                        | Zaidi ve diğerleri, 2009        |

#### 2.5.4. Antiviral aktivite

*V. vinifera* yapraklarından hazırlanan sulu ekstre ile yapılan *in vitro* bir çalışmada, kloroform fraksiyonunun *Herpes simplex* virüs tip-1 (HSV-1) ve *Parainfluenza* virüslerine (PIV) karşı

anlamli bir aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Orhan, Orhan, Özçelik ve Ergun, 2009). Resveratrolün fibroblastlarda antiviral etkisinin incelendiği *in vitro* bir çalışmada, *Polyomavirus* DNA'sının sentezini etkili bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada etkinin, resveratrolün plazma zarına verdiği hasar sonucu virüsün endoplazmik retikulumdan çekirdeğe transferinin engellenerek viral DNA üretimini engelleyebileceğinden kaynaklandığı düşünölmektedir (Berardi, 2009). Ayrıca yapılan araştırmalar, bu doğal bileşiğin *Herpes simplex*, *Coxsackie* virüs, poliomyelit virüsü, *Varicella-Zoster* ve influenza A gibi farklı virüslerin çoğalmasını engellediğini göstermiştir (Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2016; Bekhit, Cheng, McConnell, Zhao, Sedcole ve Harrison, 2011).

Üzüm kabuğunun sulu ekstresi herhangi bir sitotoksik etki olmaksızın 100 mg/mL'de influenzaya karşı MDCK hücreleri için tam koruma göstermiştir (Bekhit ve diğerleri, 2011). İnfluenza virüsünün hemaglutininine (HA) bağlanması ve viral membranın fiziksel özelliklerinin değiştirilmesi ile viral inaktivasyona yol açtığı düşünölmektedir.

Resveratrol, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East respiratory syndrom, MERS-CoV) koronavirüsü RNA'sının replikasyonunu baskılamıştır. MERS-CoV ile eşzamanlı veya sonrasında resveratrolün birlikte uygulanmasının MERS-CoV enfeksiyonunu durdurduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, MERS-CoV replikasyonu için gerekli olan nükleokapsit (N) proteininin ekspresyonunun resveratrol tedavisinden sonra azaldığı ve yine resveratrolün *in vitro* olarak MERS-CoV tarafından indüklenen apoptozu downregüle ettiği tespit edilmiştir (Lin Ho, Chuo, Li, Wang ve Lin, 2017).

#### 2.5.5. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Epidemiyolojik çalışmalar, üzüm ürünleri ve diğer polifenol içeren gıdaların tüketiminin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını göstermektedir (Akaberi Hosseinzadeh, 2016). 1996 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetlerde kırmızı şarap tüketiminin koroner kalp hastalıklarını önlediği gösterilmiştir. Bu durum araştırmacıları şarabın içeriğinin detaylı şekilde araştırılmasına yönlendirmiştir. *V. vinifera*'nın başlıca kardiyoprotektif mekanizması olarak antioksidan etkisi önerilmiştir (Arslan, 2009).

*V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen başlıca kardiyovasküler sistem çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak Çizelge 2.6.'da sunulmuştur.

Çizelge 2.6. *V. vinifera* üzerinde yapılan kardiyovasküler aktivite çalışmalarına örnekler

| <b><i>In vitro</i></b>                   |                                                                                                                                                                                                          |                              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Kullanılan kısım</b>                  | <b>Yöntemler ve Sonuç</b>                                                                                                                                                                                | <b>Kaynaklar</b>             |
| Liyofilize kırmızı üzüm suyu             | H9C2 hücrelerinde doksorubisin kaynaklı toksisite 0,01-0,05 µg<br>Kardiyoprotektif etki sağlamıştır.                                                                                                     | Tenore ve diğerleri, 2012    |
| Üzüm çekirdeği proantosyanidin ekstresi  | 40 µg/mL, hipoksik kültür ortamından sonra H9C2 hücrelerinin Bax ekspresyonunda azalma, Bcl-2 ekspresyonunda ve PI3K/AKT yolunun aktivasyonunda artış sonucu kardiyak hücrelerde apoptozisin inhibisyonu | Ruan ve diğerleri, 2020      |
| Resveratrol                              | 0,001–10 Mm, HUVEC hücrelerinde fibrinolitik proteinlerin (t-PA) aktivasyonu sonucu fibrinolitik aktivitede artış                                                                                        | Abou-Agag ve diğerleri, 2001 |
| Üzüm çekirdeği proantosyanidin ekstresi  | Doksorubisin-nedenli kardiyotoksiste oluşturulmuş sıçanlarda CK aktivitesi, DNA hasarı ve kalp dokusundaki histopatolojik değişikliklerde azalma                                                         | Bagchi ve diğerleri 2003     |
|                                          | Kardiyak disfonksiyonunda azalma, miyokard infarktüsü yaralanmasına bağlı patolojik değişikliklerde iyileşme ve hipoksik koşullarda kardiyomiyosit apoptozisinin engellenmesi                            | Ruan ve diğerleri, 2020      |
|                                          | Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon insidasyonunda önemli ölçüde azalış, laktik asit birikiminini azaltarak kardiyak iskemik reperfüzyon hasarında azalış                                   | Wei-da ve diğerleri, 2012    |
| Çekirdek (PCO) ekstresi                  | Reperfüzyon üzerine kardiyak mekanik performansın artması sonucu iskemik reperfüzyon hasarında azalış                                                                                                    | Berti ve diğerleri, 2003     |
| <b>Klinik Çalışma</b>                    |                                                                                                                                                                                                          |                              |
| Çekirdek ekstresi                        | Randomize, çift kör, çapraz geçişli klinik çalışma<br>Her iki şekilde de; endotel fonksiyonu, vasküler fonksiyon ve oksidatif hasarın derecesinde olumlu yönde değişme                                   | Clifton, 2004                |
| Prosiyanidin ekstresi                    | Randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma (n= 92)<br>Genel durumda % 75, damar fonksiyonlarında % 41 iyileşme                                                                                | Başer, 2013                  |
| Çekirdek oligomerik prosiyanidinekstresi | Randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma (yaş aralığı: 25-55) (n= 30)<br>Fonksiyonel şikayetlerde azalma                                                                                    |                              |
| Standardize üzüm çekirdeği ekstresi      | Plasebo kontrollü klinik çalışma (n= 71)<br>Gece krampları, bacak ağrılaşması ödem, karıncalanma gibi semptomlarda azalma (%75) sağlamıştır.                                                             |                              |
| Standardize prosiyanidin ekstresi        | Klinik çalışma (n= 50)<br>Hamileliğe bağlı kronik venöz yetmezliği olan hastalarda önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir.                                                                                  |                              |
| Resveratrol kapsül formu                 | Çift kör, plasebo-kontrollü, çapraz-geçişli çalışma<br>250 veya 500 mg<br>Serebral kan akışı ve hemoglobin seviyesinde artış olmuş, kognitif fonksiyonlarda değişiklik sağlamamıştır.                    | Kennedy ve diğerleri, 2010   |

### 2.6.5. Antihipertansif aktivite

*V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen antihipertansif aktiviteye dair başlıca çalışmalardan bazıları yöntemlerine göre sınıflandırılarak, Çizelge 2.7.'de sunulmuştur.

Çizelge 2.7. *V. vinifera* üzerinde yapılan antihipertansif etki çalışmalarına örnekler

| Kullanılan kısım                                            | Yöntemler                                                                           | Uygulanan doz ve süre                           | Sonuç                                                                                                                                                          | Kaynaklar                            |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Meyve kabuk ekstresi                                        | <i>In vivo</i>                                                                      | 200 mg/kg<br>12 hafta boyunca                   | Kan basıncı > 200 mmHg'den 150 mmHg'nın altına düşme                                                                                                           | Insanu ve diğerleri, 2021            |
| Çekirdek ekstresi                                           | <i>In vivo</i>                                                                      | %0,5 diyetle eklenen ekstre<br>10 hafta boyunca | Sistemik kan basıncında azalma                                                                                                                                 | Peng ve diğerleri, 2005              |
| Üzüm çekirdeği polifenolik ekstresi                         | Randomize, çift kör, plasebo-kontrollü, klinik çalışma (n= 24)                      | 150 ve 300 mg/gün<br>4 hafta boyunca            | Sistolik kan basıncı $129 \pm 4$ mm Hg'den $117 \pm 3$ mm Hg'ye, diyastolik kan basıncı $79 \pm 3$ mm Hg'den $71 \pm 3$ mm Hg'ye düşürülmüştür ( $p < 0,05$ ). | Siva ve diğerleri, 2006              |
| Standardize üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstresi (Enovita®) | Kontrollü klinik çalışma (yaş aralığı: 45-55) (n= 119)                              | 300 mg/gün<br>4 ay boyunca                      | %93 kan basıncı ve nabız normale dönmüştür.                                                                                                                    | Belcaro ve diğerleri, 2013           |
| Çekirdek ekstresi                                           | Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, klinik çalışma (n= 27) (yaş aralığı: 25-80) | 150 ve 300 mg/kg<br>4 hafta boyunca             | Sistolik ve diastolik kan basıncında düşme                                                                                                                     | Sivaprakasapillai ve diğerleri, 2009 |
| Standardize üzüm çekirdeği ekstresi                         | Klinik çalışma (yaş ortalaması: 74,7) (n= 37)                                       | 50 mg/gün<br>15 gün boyunca                     | Kapiler rezistansta düzelme (%10)                                                                                                                              | Başer, 2013                          |

### 2.5.6. Lipit profili üzerine etkileri

*V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen başlıca hiperlipidemik etki çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak Çizelge 2.8.'de sunulmuştur.

Çizelge 2.8. *V. vinifera* üzerinde yapılan antihiperlipidemik etki çalışmalarına örnekler

| <i>In vivo</i>                                      |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Kullanılan kısım                                    | Uygulanan doz ve süre                                                                                     | Sonuçlar                                                                                                                                                                                                | Kaynaklar                        |
| Üzüm çekirdeği prosiyanidin ekstresi                | 25 mg/kg<br>15 gün boyunca                                                                                | Yağ birikimine karşı koruma, vücut ağırlığında azalma, adipozit indeksi ve yağ dokusu depolarında azalma                                                                                                | Caimari ve diğerleri, 2013       |
|                                                     | 5, 25 ve 50 mg/kg<br>21 gün boyunca                                                                       | Viseral yağ depolarında ve karaciğerde akümülayon                                                                                                                                                       | Serra ve diğerleri, 2013         |
|                                                     | 0,270 ve 0,025 g/kg                                                                                       | LDL oksidasyonunun inhibisyonu                                                                                                                                                                          | Yamakoshi ve diğerleri, 1999     |
|                                                     | Obez olmayan ratlarda,<br>25 mg/kg                                                                        | Mezenterik yağ dokusunu hedefleme                                                                                                                                                                       | Ardévol ve diğerleri, 2013       |
|                                                     | Obez ratlarda<br>35 mg/kg                                                                                 | Deri altı yağ dokusunu hedefleme                                                                                                                                                                        |                                  |
|                                                     | 200 mg/kg                                                                                                 | Yağlanmada ve plazma trigliseritinde azalma                                                                                                                                                             | Emiliano ve diğerleri, 2011      |
| Meyve kabuğu ekstresi                               | 100, 250, ve 500 mg/kg                                                                                    | Kolesterol esteraz inhibisyonu, pankreatik lipaz inhibisyonu, kolesterol misellerinin oluşumunun inhibisyonu, safra asitlerine bağlanma, serum kolesterol ve trigliserit konsantrasyonunun baskılanması | Adisakwattana ve diğerleri, 2010 |
| Çekirdek ekstresi                                   | 100, 200 ve 400 mg/gün<br>21 gün boyunca                                                                  | Aterosklerozda, kolesterol seviyesini düşürmede ve HDL seviyesinde iyileşme ( $p < 0,05$ )                                                                                                              | Devi ve Singh, 2017              |
| Yaprak ekstresi                                     | Diyetlerine %10 eklenerek<br>3 hafta boyunca                                                              | Kolesterol düşürücü, obezite önleyici, anti-enflamatuvar aktiviteler ve hepatik steatozun azalması                                                                                                      | Kim ve diğerleri, 2014           |
| Üzüm çekirdeği unu                                  | 100 mg/kg<br>16 hafta boyunca (n= 31)                                                                     | PON1 enzimatik aktivitesinde artış                                                                                                                                                                      | Kıyıcı ve diğerleri, 2010        |
| Resveratrol                                         | ApoE eksikliği olan fareler<br>%0,02 (h/h)<br>12 hafta boyunca                                            | TC, LDL, kolesterol, apoB/apoA -I oranı ve TG'te azalma<br>HDL'de artış ( $p < 0,05$ )                                                                                                                  | Jeon ve diğerleri, 2014          |
|                                                     | <i>In vivo</i> ; günde 10, 20 ve 40 mg/kg                                                                 | Kan lipit düzeylerinde azalma                                                                                                                                                                           | Xie ve diğerleri, 2014           |
| Klinik Çalışmalar                                   |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                  |
| Üzüm ekstresi (Leucoselect®, Phytosome)             | Klinik çalışma(n= 8)<br>300 mg/kg<br>(yaş aralığı: 25-40)                                                 | Postprandiyal oksidatif stresin önlenmesi, plazma lipit hidroperoksitlerinde azalma, LDL oksidasyonunda azalma, antioksidan seviyelerinde artış                                                         | Natella ve diğerleri, 2002       |
|                                                     | Randomize, çift kör, çapraz-geçişli, klinik çalışma (n= 24)<br>150 mg/kg<br>4 hafta boyunca<br>(yaş > 50) | Toplam kolesterol, TG, HDL ve LDL'de değişiklik gözlenmemiştir. Tiyobarbitürik asit reaktif madde düzeyinde ise azalma olmuştur.                                                                        | Vigna ve diğerleri, 2003         |
| Proantosiyanidin açısından zengin çekirdek ekstresi | Tek kör, klinik çalışma (n= 61)<br>200 veya 400 mg/kg<br>12 hafta boyunca (yaş aralığı; 30-70)            | MDA-LDL oksidasyonunda azalma                                                                                                                                                                           | Sano ve diğerleri, 2007          |

### 2.5.7. Karaciğer üzerine etkileri

*V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen başlıca hepatoprotektif etki çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak Çizelge 2.9.'da sunulmuştur.

Çizelge 2.9. *V. vinifera* üzerinde yapılan karaciğer üzerine etki çalışmalarına örnekler

| Kullanılan kısım                                                    | Yöntemler                                                                                                 | Sonuçlar                                                                                                                                                                                                                                         | Kaynaklar                             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi                            | <i>In vivo</i> ; 250 mg/kg<br>7 gün boyunca                                                               | TG'de %41 düşüş                                                                                                                                                                                                                                  | Downing ve diğerleri, 2015            |
| Antistax® (AS195) standardize edilmiş kırmızı üzüm yaprağı ekstresi | <i>In vivo</i> ; sıçan karaciğer ve böbrek hücreleri CCl <sub>4</sub> kaynaklı hepatotoksistide 100 mg/kg | Biyokimyasal parametreler ve histolojik kanıtlar sonucu hepatik ve renal koruma sağlanmıştır.                                                                                                                                                    | Ahmed ve diğerleri, 2015              |
| Çekirdek ekstresi                                                   | <i>In vivo</i> ; sıçan karaciğer hücresi 400 mg/kg 12 hafta boyunca                                       | Yüksek olan ALT, AST, ALP ve GGT seviyelerinde azalma, LPO'da azalma, SOD, CAT ve GPX'te artış                                                                                                                                                   | Kumar ve Vijayalakshmi, 2015          |
| Kırmızı üzüm çekirdeği ekstresi                                     | Parasetamol nedenli hepatotoksistide %5, 10 ve %20 diyetlerine ilave edilerek 6 hafta boyunca (n= 35)     | Kolesterol, TG, LDL ve VLDL'de azalma ( $p < 0,05$ )<br>HDL'de artış ( $p < 0,05$ )<br>Böbrek parametreleri ve LPO aktivitelerinde azalma sonucu hepatoprotektif etki ( $p < 0,05$ ),<br>GSH, SOD ve CAT düzeylerini normal seviyelere yükseltme | Almajwal ve Elsadek, 2015             |
| Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi                            | <i>In vivo</i> ; obez farelerde, 35 mg/kg 10 hafta boyunca                                                | GSH peroksidaz, GSH redüktaz ve GSH S-transferaz aktivasyonunda azalma, toplam antioksidan kapasitede artış                                                                                                                                      | Fernández-Iglesias ve diğerleri, 2014 |
| Çekirdek yağı                                                       | <i>In vivo</i> ; DMBA-nedenli hepatotoksistide 0,5 mg 2 hafta boyunca                                     | Lipit peroksidasyonunu ve karaciğer hasarını önemli ölçüde engelleme                                                                                                                                                                             | Al-Attar, 2004                        |
| Resveratrol                                                         | <i>In vivo</i> ; günde 30 mg/kg 60 gün boyunca                                                            | Karaciğerde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve NF- $\kappa$ B mRNA ekspresyonunda azalma, ACC, PPAR- $\gamma$ ve SREBP-1 mRNA ekspresyonunda baskılanma, SIRT1 ekspresyonunda artış sonucu hepatoprotektif etki                                             | Andrade ve diğerleri, 2014            |

### 2.5.8. Anti-enflamatuvar aktivite

50 ve 60  $\mu$ g/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlara sahip üzüm çekirdeği ekstrelerinin, insan göbek damarı endotel hücrelerinde (HUVEC) monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) mRNA ekspresyonunu azaltarak anti-enflamatuvar aktivite göstermiştir. Bu durum aynı zamanda IL-4 sekresyonunun aktivasyonu ve proantosiyaninler tarafından IL-8 miktarının

azaltılmasının da bir sonucu olarak yorumlanmıştır (Cádiz-Gurrea ve diğerleri, 2017; Insanu ve diğerleri, 2021).

*In vitro* bir çalışmada, *V. vinifera* 2,5-50 µg/mL yaprak ekstresi IL-8 salgılanmasını, IL-8 promotör aktivitesi üzerinden etki ederek inhibe etmiştir. Etki mekanizması nükleer faktör-B (NF-κB) transkripsiyonunun azalmasıyla açıklanmıştır. Aynı çalışmada anjiyogenezin bir düzenleyicisi olan vasküler endotelial büyüme faktörünün salgılanması da inhibe edilmiştir.

Yapıdaki fitokimyasal bileşenler, tek tek uygulandığında IL-8 salınımını azaltmada başarısız olmuştur, bu durum ekstre halinde uygulamada sinerjistik etkiyi doğrulamıştır (Sangiovanni ve diğerleri, 2009).

*In vitro* bir çalışmada, 40 µg/mL dal ekstresi proenflamatuvar yolu downregüle (NF-κB nükleer faktör-κB) ederek anti-enflamatuvar etki göstermiştir. Aynı zamanda endotelial disfonksiyonun önlenmesinde önemli rol oynamıştır (Fraternale ve diğerleri, 2016).

*V. vinifera* kök ve kabuk ekstresi (20 µg/mL), LPS-nedenli makrofajlarda NF-κB hedef genleri IL-1β ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (inducible nitric oxide synthase, iNOS) seviyesini düşürerek anti-enflamatuvar etki göstermiştir. Başka bir çalışmada, iltihaplı deri hastalığında IL-8, iltihaplanma sürecinde keratinositler tarafından üretilen bir kemokindir. *V. vinifera*'nın (50 µg/mL) sulu yaprak ekstresi, iltihaplanma ile indüklenen TNF-α (IC<sub>50</sub> 2,60 µg/mL) ve LPS'de (IC<sub>50</sub>: 14,04 µg/mL) IL-8 salınımında bir azalma göstermiştir (Insanu ve diğerleri, 2021). *V. vinifera* hidroalkolik ekstresi, insan mide epitel hücrelerinde TNF-α-nedenli IL-8 salınımının salınımını engelleyerek anti-enflamatuvar etki göstermiş, ayrıca, NF-κB yolağını inhibe etmiştir (Di Lorenzo ve diğerleri, 2016).

*V. vinifera*'nın yaprak ekstresi *in vivo* bir çalışmada, 4 saatte 400 mg/kg'lık dozda ödemi azaltarak (%50,02) güçlü anti-enflamatuvar aktivite göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada, farelerde doza bağlı olarak asetik asit-nedenli vasküler geçirgenliği önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Aouey ve diğerleri, 2016). *V. vinifera* yaprak ekstresi ile yapılan bir diğer çalışmada, LPS-nedenli hücrelerde enflamatuvar sitokinleri (IL-8, IL-6, IL-1β) azaltarak anti-enflamatuvar aktivite göstermiştir (Moldovan ve diğerleri, 2020).

Plasebo-kontrollü, tek kör, çapraz-geçişli klinik bir çalışmada, post-menopozal kadınlarda liyofilize üzüm tozunun (36 g) 4 hafta süreyle kullanımı TNF- $\alpha$ 'yı azaltmıştır; ancak C reaktif protein veya IL-6'da değişikliğe neden olmamıştır (Zern ve diğerleri, 2005).

*V. vinifera*'nın hidroalkolik yaprak ekstresi karagen-nedenli pençe ödemeine karşı anti-enflamatuvar aktivite açısından değerlendirilmiştir. Karagen-nedenli pençe ödemi; 100 mg/kg dozda, %34,48 ( $p < 0,05$ ), 200 mg/kg dozda, %36,20 ( $p < 0,05$ ) ve 400 mg/kg dozda, %41,37 ( $p < 0,05$ ) oranında azalmıştır. Ayrıca farelerde doza bağlı olarak asetik asit-kaynaklı vasküler geçirgenliği önemli ölçüde azaltmıştır (Aouey ve diğerleri, 2016).

*V. vinifera* çekirdek proantosiyanidin ekstresi (10-40 mg/kg), sıçanlarda karagen-nedenli pençe ödemi ve farelerde kroton yağı-nedenli kulak ödemi doza bağlı bir şekilde inhibe etmiştir. 10 mg/kg ekstre, iltihaplı pençelerde MDA içeriğini azaltmış, beta-NAG ve NOS aktivitesini inhibe etmiş ve karagen-nedenli pençe ödeminli sıçanlarda NO, IL-1, TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> düzeyini düşürmüştür. PA'nın yukarıdaki tüm indeksler üzerindeki inhibitör etkisi, 2 mg/kg deksametazondan daha belirgin olmuştur (Li, Zhang, Wu ve Tian, 2001).

### 2.5.9. Antikanser aktivite

*V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen kansere karşı etki çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak Çizelge 2.10.'da sunulmuştur.

Çizelge 2.10. *V. vinifera* üzerinde yapılan antikanser aktivite çalışmalarına örnekler

| Kullanılan kısım                         | Yöntemler                                                                   | Uygulanan doz ve süre     | Sonuçlar                                                                                                                                                     | Kaynaklar                  |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Çekirdek ekstresi fenolik fraksiyonu     | MCF-7 meme kanseri hücre hattı                                              | 0,05–100 $\mu\text{g/mL}$ | Hücreler arası iletişim (GJIC) ve Cx43 ekspresyonunda artış, Cx43 proteininin yeniden konumlandırılması ve östrojenin baskılanması sonucu kemopreventif etki | Leone ve diğerleri, 2019   |
| Çekirdek ekstresi                        | Oral skuamöz hücreli karsinoma                                              | 600 $\mu\text{g/mL}$      | Apoptotik etki (%69,56) DNA fragmentasyonunda artış                                                                                                          | Aghbali ve diğerleri, 2013 |
| Üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi | Çoklu ilaç direncine sahip akut miyeloid lösemi hücre hattı (AML HL-60/ADR) | 100 $\mu\text{g/mL}$ <    | Bax/Bcl-2 kaspaz-3/9 sinyal yolu aracılığıyla HL-60/ADR hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ( $p < 0,05$ )                                            | Lin ve diğerleri, 2021     |

Çizelge 2.10. (devamı) *V. vinifera* üzerinde yapılan antikanser aktivite çalışmalarına örnekler

| Kullanılan kısım                          | Yöntemler                                                                                 | Uygulanan doz ve süre                       | Sonuçlar                                                                                                                                       | Kaynaklar                         |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Resveratrol                               | <i>In vitro</i>                                                                           | 100 µM<br>24 saat<br>preinkübasyon          | Kaspaz-3 ekspresyonunda azalma                                                                                                                 | Subbiah ve Raghunathan, 2008      |
|                                           | Fare cilt kanseri modeli                                                                  | 2 × 1, 5, 10 ve 25 µmol<br>18 hafta boyunca | PG sentezinin inhibisyonu ile tümör gelişiminde yavaşlama, Pre-neoplastik lezyonların gelişiminin inhibisyonu ile tümör oluşumunun inhibisyonu | Jang ve diğerleri, 1997           |
| Çekirdek ekstresi                         | Randomize, çift kör, klinik çalışma (n= 46) postmenopozal kadınlarda (yaş aralığı: 55-75) | 200, 400, 600 ve 800 mg<br>12 hafta boyunca | Östrojen E1, E2 ve östron sülfatın seviyelerini düşürmemiş ve androjenlerin (testosteron ve androstenedion) seviyelerine etki etmemiştir.      | Wahner-Roedler ve diğerleri, 2014 |
|                                           | Kolon kanserli hastalarda faz I çalışması                                                 | 80 veya 120 g<br>2 hafta boyunca            | Kolonik mukoza ile sınırlı Wnt hedef gen ekspresyonunun inhibisyonu ( $p < 0,03$ )                                                             | Nguyen ve diğerleri, 2009         |
| Diyetle birlikte taze üzüm                | Randomize ve kontrollü klinik çalışma (n= 40)                                             | 5 g/kg/gün<br>21 gün boyunca                | Kanser gelişimine karşı koymada yer alan mikroRNA seviyelerinde etki                                                                           | Tutino ve diğerleri, 2021         |
| Üzüm çekirdeği proantosiya nidin ekstresi | Faz I, açık etiketli, klinik çalışma                                                      | 3 ay boyunca                                | Bronşiyal Ki-67 etiketleme indeksinde (LI) azalma, PGE <sub>3</sub> 'te artış                                                                  | Mao ve diğerleri, 2021            |

Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan oksaliplatin nörotoksisiteye yol açması nedeniyle, *V. vinifera* kırmızı yaprağının hidroalkolik ekstresinin, O<sub>2</sub> üretimini azaltarak ve protein lipid peroksidasyonunu önleyerek sinir hücrelerini oksidatif hasardan koruyabileceği görülmüştür (Micheli ve diğerleri, 2018). *V. vinifera* ekstresinin günlük 300 mg/kg dozunda uygulanmasının, oksaliplatinin neden olduğu ağrıyı azalttığı sonucuna varılmıştır.

## 2.5.10. Dermatolojik etkileri

*V. vinifera* ve resveratrol üzerinde gerçekleştirilen dermatolojik etki çalışmaları yöntemlerine göre sınıflandırılarak Çizelge 2.11.'de sunulmuştur.

Çizelge 2.11. *V. vinifera* ile dermatolojik rahatsızlıklara karşı yapılan çalışmalara örnekler

| Kullanılan kısım                                                    | Yöntemler                                               | Uygulanan doz ve süre                                                                         | Sonuçlar                                                                                                                                            | Kaynaklar                        |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Yaprak ekstresi                                                     | Enzim inhibisyonu                                       | 0,48 mg/g                                                                                     | IC <sub>50</sub> 3,84 mg/mL                                                                                                                         | Lin ve diğerleri, 2017           |
| Üzüm çekirdeği ekstresi (%2, h/h)                                   | <i>In vivo</i>                                          | Günde 2 defa<br>13 gün boyunca<br>Topikal uygulama                                            | Yara iyileştirici etkisi ve topikal fenitoiden daha yüksek bulunmuştur ( $p \leq 0,05$ )                                                            | Hemmati ve diğerleri, 2011       |
| %2 üzüm çekirdeği ekstresi içeren yağ içinde su (W/O) kremi         | Randomize, tek kör, plasebo-kontrollü çalışma (n = 110) | Günde 2 defa<br>yanak derisine<br>8 hafta boyunca                                             | Cilt melanin seviyesi, elastikiyet ve sebum içeriğinde artış ( $p \leq 0,05$ )                                                                      | Sharif ve diğerleri, 2015        |
| <i>V. vinifera</i> 'nın (Ixoderm®) topikal formülasyonu             | Klinik çalışma (Yaş ortalaması; 47) (n= 100)            | Günde 2-3 defa<br>3 ay boyunca                                                                | Meme kanserli hastalarda radyoterapinin cilt üzerindeki yıkıcı etkilerine karşı koruma                                                              | Ravo ve diğerleri 2011           |
| Resveratrolün (Mikrokomedan, CMC) ile hazırlanmış krem formülasyonu | Tek kör, pilot çalışma (n= 20)                          | 60 gün boyunca yüzün bir tarafına uygulanmıştır.                                              | <i>Acne vulgaris</i> üzerine etkisi, tedavi edilen tarafta mikrokomedon alanında ortalama %66,7 azalma, akne şiddet skorunda ortalama %53,75 azalma | Fabbrocini ve diğerleri, 2011    |
| <i>Trans</i> -resveratrol (%0,1 a/h) yağ içinde su (W/O) emülsiyonu | Tek kör klinik çalışma (Yaş aralığı: 45-70)             | Tek başına veya $\beta$ -siklodekstrin ( $\beta$ -CD) ile birlikte günde 2 kez 30 gün boyunca | Tüm hastalarda gözle görülür bir iyileşme, resveratrolün $\beta$ -CD ile kombinasyon halinde kullanımı tek başına resveratrol'den daha etkili       | Moyano-Mendez ve diğerleri, 2014 |

*V. vinifera*, 2010 yılında yaşlanma karşıtı kremler için en iyi bitkisel içeriklerden biri olarak kabul edilmiştir (Moyano-Mendez ve diğerleri, 2014), ayrıca UV-B ışınlarına karşı koruma sağlamaktadır (Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2016). Kolajen koruyucu etkilerinden dolayı prosiyanidinler, dermatolojide damar yetmezliği veya güneşe maruz kalma gibi sorunlardan kaynaklanan cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Başer, 2013). Üzüm yapraklarından elde edilen ekstreler, *Propionibacterium acnes*'e karşı anti-akne etkiye sahiptir (Nelson ve diğerleri, 2016).

### 2.5.11. Antiplatelet aktivite

Üzüm çekirdeği ekstresi, beyaz kanda adenosin difosfat (ADP)-nedenli agregasyonu azaltmaktadır. Üzüm çekirdeği ekstresi (15 µg/mL) ile inkübasyonun, kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,03$ ) protrombin zamanında (PT) ( $p < 0,03$ ) uzama gösterdiği gözlenmiştir (Bijak, Sut, Kosiorek, Saluk-Bijak ve Golanski, 2019).

Shanmuganayagam, Beahm, Kuhns, Krueger, Reed ve Folts'un (2012) çalışmasında, *V. vinifera* çekirdek ve meyve kabuğu kombine ekstresi hazırlanarak 6 fraksiyona ayrılmıştır. Poliflavan-3-ol bakımından zenginleştirilmiş 4, 5 ve 6 no'lu fraksiyonlar trombosit agregasyonunu inhibe etmiştir. Poliflavan-3-ol bakımından düşük 1–3 fraksiyonları trombosit agregasyonunu önemli ölçüde arttırmıştır. Polifenolikler açısından zengin üzüm ürünleri, koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olan trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Üzümden hazırlanan içeceklerdeki polifenolik içeriğin çoğu üzümün çekirdeğinden ve kabuğundan elde edilmektedir (Shanmuganayagam ve diğerleri, 2002).

### 2.5.12. Diğer biyolojik aktiviteleri

*V. vinifera* türleri üzerinde yapılan diğer biyolojik etki çalışmaları PubMed, Scopus ve WoS veri tabanları taranarak, Çizelge 2.12'de sunulmuştur.

Çizelge 2.12. *V. vinifera* üzerinde yapılan diğer aktivite çalışmalarına örnekler

| Kullanım alanı    | Kullanılan kısım/doz                                               | Sonuçlar                                                                                                                       | Kaynaklar                  |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Aromaterapi       | Üzüm çekirdeği yağı                                                | Masaj yağında taşıyıcı yağ olarak hastalara tatbiki ile olumlu sonuçlar alınmıştır.                                            | Demiryürek, 2006           |
| Nöroloji          | Kuru üzüm meyvesi<br>250 mg/kg ve 500 mg/kg<br>16 hafta boyunca    | Alzheimer hastalığının temel patolojik belirteçleri olan amiloit prekürsör proteini ve Tau'nun mRNA ekspresyonunun inhibisyonu | Rapaka ve diğerleri, 2019  |
| Kan parametreleri | Çekirdek, meyve kabuğu, pulpa ekstresi<br>30 gün boyunca 400 mg/kg | Ratlarda azalan HGB, RBC ve WBC gibi hematolojik parametrelerde düzelme                                                        | Lakshmi ve diğerleri, 2013 |
| Göz               | Resveratrol                                                        | Sıçanlarda lens proteininin oksidatif hasarını önleyerek katarakt önleyici etki                                                | Insanu ve diğerleri, 2021  |

Çizelge 2.12. (devamı) *V. vinifera* üzerinde yapılan diğer aktivite çalışmalarına örnekler

| Kullanım alanı             | Kullanılan kısım/doz                                    | Sonuçlar                                                                                                                                                               | Kaynaklar                        |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Antipiretik                | Yaprak ekstresi<br>100 mg/kg, 200 mg/kg<br>ve 400 mg/kg | Rektal sıcaklıkta düşüş,<br>Ratlarda %65,5 antinosiseptif etki                                                                                                         | Aouey ve<br>diğerleri,<br>2016   |
| Antinosiseptif             |                                                         |                                                                                                                                                                        |                                  |
| Osteoblastik etki          | Çekirdek ekstresi                                       | Farelerde inflamatuvar osteolizde azalma,<br>osteoklast farklılaşması ve apoptozun<br>inhibisyonu, LPS-nedenli proliferasyonun<br>teşviki ile kemik kaybının önlenmesi | Kwak ve<br>diğerleri,<br>2020    |
| Gastrointestinal<br>sistem | Çekirdek yağı<br>2, 4, and 8 mL/kg<br>2 hafta boyunca   | Kolon ağırlığı, ülser indeksi ve toplam kolit<br>indeksinde azalma                                                                                                     | Niknami ve<br>diğerleri,<br>2020 |

Türkiye’de *alopesi areata* (saç kıran) hastalığında kullanılan bir müstahzar mevcuttur. Bu müstahzarın bileşiminde lavanta, kekik, biberiye, limon, soya, güneş damlası, badem, jojoba ve üzüm çekirdeği yağı bulunmaktadır (Demiryürek, 2006). *V. vinifera* çekirdek ve meyve kabuğunda yapılan akut toksisite çalışmasında, LD<sub>50</sub> 5000 mg/kg'dan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Lluís ve diğerleri, 2011).

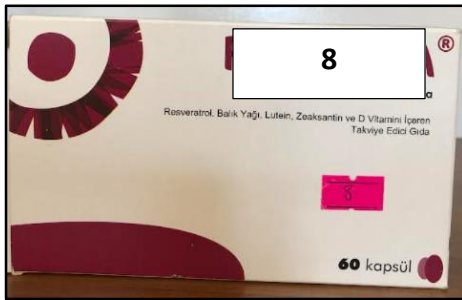
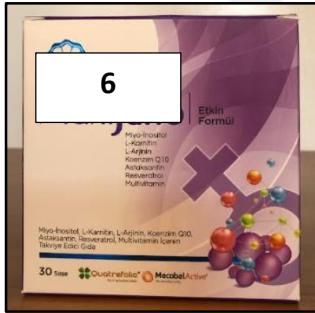
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereçler

Tez konumuz kapsamında analizi yapılan 11 adet *Vitis vinifera* L. ekstresi ve resveratrol içeren çeşitli dozaj formlarındaki takviye edici gıda kategorisindeki preparatlar eczanelerden temin edilmiş ve tez gereçlerimizi teşkil etmiştir. Örnekler numaralandırılmış, dozaj şekilleri ve etiketlerinde beyan edilen resveratrol miktarları Çizelge 3.1.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1. 11 adet takviye edici gıda örneğine ait etiket bilgileri

| Örnekler | Etiket bilgileri                                                                                                                                                                                                                                                       | Birim ağırlığı (mg)                          | Dozaj şekli |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|
| Örnek 1  | Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Se, Mo, I, B1, B2, B3, B6, B12, A, C, D, E vitaminleri, Biotin, Folik asit, kırmızı ginseng ekstresi, L-arjinin, resveratrol (10 mg)                                                                                                           | 1750                                         | Tablet      |
| Örnek 2  | Ca, Mg, Zn, Mn, Cu, I, Se, Cr, B1, B2, B3, B5, B6, B12, Mo, A, C, D, E vitaminleri, L-arjinin, biotin, folik asit, fosfotidilserin, <i>Hypericum perforatum</i> ekstresi, <i>Camellia sinensis</i> ekstresi, <i>Ginkgo biloba</i> yaprak ekstresi, resveratrol (10 mg) | *                                            | Tablet      |
| Örnek 3  | Resveratrol                                                                                                                                                                                                                                                            | 250                                          | Kapsül      |
| Örnek 4  | 300 mg <i>Vitis vinifera</i> çekirdek ekstraktı (%95 proantosiyanidin; 285 mg)                                                                                                                                                                                         | 375                                          | Kapsül      |
| Örnek 5  | Üzüm çekirdeği ekstresi (resveratrol 0,25 mg)                                                                                                                                                                                                                          | 500                                          | Kapsül      |
| Örnek 6  | Zn, Se, B1, B2, B3, B5, B6, B12, C E D3 vit, L-arjinin, L-karnitin, L-sistin, betain, koenzim Q10, mito-inositol, <i>para</i> amino benzoik asit, proantosiyanidin, beta karoten, astaksantin, folat, resveratrol (50 mg)                                              | *                                            | Saşe        |
| Örnek 7  | Tip 1 & 3 hidrolize kolajen (balık kaynaklı), hyaluronik asit, <i>V. vinifera</i> tohum ekstresi, beta-karoten, C, E, B3, B5 vitaminleri, Zn, Se, Cu, biotin, resveratrol (5 mg)                                                                                       | 950                                          | Tablet      |
| Örnek 8  | Omega-3, DHA, EPA, Zn, Cu, C, D, E vitaminleri, zeaksantin, lutein                                                                                                                                                                                                     | 30                                           | Sert kapsül |
| Örnek 9  | Kırmızı üzüm kabuk ve çekirdek ekstraktı                                                                                                                                                                                                                               | 50 mg/ölçek resveratrol                      | Şurup       |
| Örnek 10 | Zn, Cr, I, Se, Mg, A, C, D, E, K vitaminleri, biotin, folik asit, <i>V. vinifera</i> çekirdek ekstresi                                                                                                                                                                 | <i>V. vinifera</i> çekirdek ekstresi (50 mg) | Şurup       |
| Örnek 11 | Resveratrol                                                                                                                                                                                                                                                            | 240 mg                                       | Sıvı saşe   |



Resim 3.1. Eczanelerden temin edilen 11 adet takviye edici gıda örneği

### 3.2. Yöntemler

Tez gereçlerimizi teşkil eden 11 adet takviye edici gıda örneğinden hazırlanan çözeltilerde; ince tabaka kromatografisi (İTK), antioksidan aktivite deneyleri ve LC-QTOF-MS kullanılarak kalitatif ve kantitatif tayinler yapılmıştır. Resveratrolün 60 C'nin üstündeki sıcaklıklarda bozulabileceği göz önünde bulundurularak, ekstraksiyon ve örneklerin hazırlanması sürecinde sıcaklık değişimine dikkat edilmiştir. Resveratrol için çözücü olarak metanol tercih edilmiştir (Arslan, 2009). *V. vinifera* çekirdekleri için en uygun mobil fazın İTK denemelerimiz ile kloroform:metanol:asetonitril (9:1:1) olduğu belirlenmiştir.

#### 3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi Analizi

Deney için her örnekten bir adet tablet veya kapsül havanda toz edilmiştir. Toz haline getirilen örnekler ve referans madde olarak kullanılan resveratrol (Biosynth) 50 mL'lik erlene aktarılmış, üzerine 10 mL metanol ilave edilerek 15 dk çalkalanmış ve pilili süzgeç kağıdından süzölmüştür. Mobil faz olarak 50 mL kloroform:metanol:asetonitril (9:1:1) hazırlanmıştır. İTK tankı hazırlanan solvan karışımı (developman) ile 30 dk boyunca ağız kapalı bir şekilde tutularak doyurulmuştur. İTK plağı sürüklendikten sonra kurutulmuş ve akabinde 254 ve 366 nm UV dalga boylarında lekeler İTK plağı üzerinde işaretlenmiştir. Teşhis için %1 vanilin sülfürik asit içeren revelatör püskürtölüp, 100°C'de lekelerin belirgin hale geçmesi sağlanmıştır.

#### 3.2.2. LC-Q-ToF-MS analizi

Tablet ve kapsül formundaki örnekler analitik terazide hassas bir şekilde tartılmıştır. Tartılan her bir örnek 50 mL'lik balon jöjeye alınıp solvan A veya B sistemi ile 50 mL'ye tamamlanmıştır. 9 ve 10 no'lu örnekler şurup formunda olduğu için, 9 no'lu örnekten 20 mL, 10 nolu örnekten ise 5 mL tartılarak, solvan sistemleri ile 50 mL'ye tamamlanmıştır. Balon jöjelerin ağızları alüminyum folyo ile kapatılarak ultrasonik banyoda tam çözünmesi sağlanmıştır. Santrifüj için 2 mL'lik eppendorf tüplere 50'şer µL örnek ve 950'şer µL çözücü (metanol:su/1:1) eklenmiştir. 3, 7 ve 9 no'lu örneklerle santrifüj öncesinde, 50 µL 100 ppm Bisphenol A (BPA) internal standart olarak eklenerek, 4000 devirde 5 dk boyunca santrifüj

edilmiştir. Santrifüj sonrasında üst fazdan 50 µL ve 950 µL çözücü (metanol:su/1:1) alınmış ve 1 mL hacmindeki viallere eklenerek hazırlanmıştır.

Referans olarak kullanılan resveratrol'den hareketle 500 ppm konsantrasyonda stok çözelti hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden hareketle 1, 10 ve 100 ppm konsantrasyonda 2. stok çözeltiler hazırlanmıştır.

Çalışmamızda iki ayrı solvan sistemi kullanılmıştır:

- Solvan sistemi A; asetonitril: metanol (7:3)
- Solvan sistemi B; distile su: metanol (1:1)

HPLC saflıkta solvanlar kullanılan analizler, Agilent 1260 serisi HPLC sistemi ve bu sistem ile kombine Agilent 6550 iFunnel Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (Agilent Technologies, Inc., CA, USA) cihazında yapılmıştır.

MS sistemi çift spreylili Agilent Jet Stream Elektrosprey iyonlaşma tekniği kullanılarak negatif modda analizler yapılmıştır. MS sistemi çift spreylili (Agilent) jet akım elektrosprey iyonlaşma tekniği ile kullanılmış ve analizler negatif modda yapılmıştır. MS çalışma modu 2 GHz'dir (Extended Dynamic Range). Kromatografik ayırım için Agilent TC-C18 kolon (4.6 mm × 150 mm × 5 µm) kullanılmıştır. Analiz ve veri değerlendirmelerinde Agilent MassHunter Yazılım B06.00 ve Metlin Metabolit veritabanı kullanılmıştır. Analizlerde uygulanan kromatografik şartlar ise Çizelge 3.2.'de sunulmaktadır.

Çizelge 3.2. LC-Q-ToF-MS analizinde uygulanan kromatografik şartlar

|                         |                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Kolon</b>            | Agilent TC-C18 (4.6 mm x 150 mm x 5 µm) |
| <b>Kolon Fırını</b>     | 35 °C                                   |
| <b>Enjeksiyon hacmi</b> | 5 µL                                    |
| <b>Analiz süresi</b>    | 20 dk                                   |
| <b>Mobil Faz A</b>      | %0,1 asetik asit                        |
| <b>Mobil Faz B</b>      | Asetonitril                             |
| <b>Akış</b>             | 0,6 mL/dk                               |

Çizelge 3.2. (devamı) LC-Q-ToF-MS analizinde uygulanan kromatografik şartlar

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| Akış programı                     | 0 dk-%20 B    |
|                                   | 1 dk-%20 B    |
|                                   | 5 dk-%70 B    |
|                                   | 6 dk-%90 B    |
|                                   | 12 dk-%90 B   |
|                                   | 12,1 dk-%20 B |
|                                   | 18 dk-%20 B   |
| İyonlaşma modu                    | Negatif       |
| Kurutucu gaz sıcaklığı            | 200 °C        |
| Kurutucu gaz akış, N <sub>2</sub> | 14 L/dk       |
| Nebulizer                         | 40 psi        |
| Sheath gaz sıcaklığı              | 350 °C        |
| Sheat gaz akış, N <sub>2</sub>    | 11 L/dk       |
| Kapiler Voltaj                    | 2000 V        |
| Nozzle Voltaj                     | 1000 V        |
| Kütle okuma aralığı               | 40-1700 amu   |
| Referans iyonlar                  | 966,000725    |

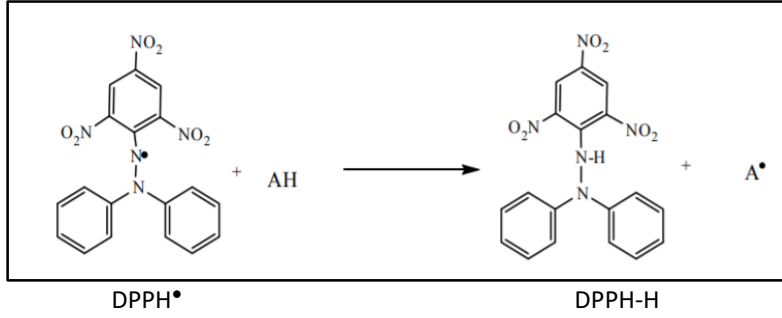
### 3.2.3. Antioksidan aktivite testleri

Tez kapsamında; DPPH ve *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamin (DMPD) radikal süpürücü aktivite ile FRAP ve metal şelasyon aktivite tayini yöntemleri kullanılarak örneklerden hareketle antioksidan aktivite tayini yapılmıştır. Bu amaçla her örnek havanda toz edilip, hassas terazide tartılarak 0,5, 1 ve 2 mg/mL olmak üzere her örnekten 3 farklı konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmıştır. Referanslar ise (2 mg/mL) konsantrasyonda hazırlanmıştır.

#### 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

Örneklerin serbest bir radikal olan DPPH (Sigma) radikale karşı süpürücü aktivitesini tayin etmek amacıyla Miliaskus ve ark.'nın (2004) yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır. Deneyde kullanılan DPPH serbest radikal olup, ortaklanmamış bir elektronu nedeniyle 517 nm dalga boyunda güçlü absorbsiyon vermektedir. Numunelerin hidrojen atomu veya elektron verme kapasitesi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil'in (DPPH) radikale karşı, koyu- viyolede açık-sarı renge dönüşümün UV/görünür bölgede 515 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle tayin edilmiştir.





Şekil 3.1. DPPH• radikalının antioksidan tarafından giderilmesine ait reaksiyon mekanizması

Deney protokolüne göre; 0,138 mg/mL DPPH solüsyonu ölçümlerden önce taze olarak hazırlanmıştır. Örnek çözeltilerinden 10 µL alınarak 96 kuyucuklu mikroyuvarlağa eklenmiş, üzerlerine 90'ar µL DPPH solüsyonu ilave edilmiştir. Mikroyuvarlaklar, karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dk bekletilerek inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda absorbanslar 515 nm'de ELISA mikroyuvarlak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) ölçülmüştür. Negatif kontrol olarak etanol, pozitif kontrol (referans) olarak ise kersetin (Sigma) kullanılmıştır. Deney, tüm örnekler için 3 paralel olarak uygulanmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % süpürücü aktivitenin ortalaması  $\pm$  standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. %Süpürücü etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{Süpürücü etki} = \left[ \frac{A_1 - A_2}{A_1} \right] \times 100$$

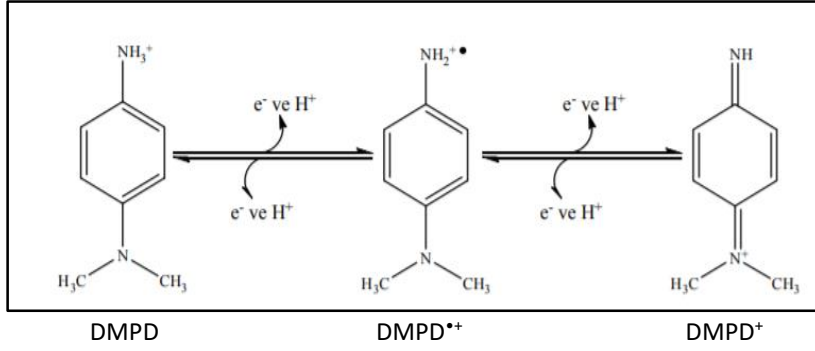
$A_1$ = DPPH stok çözeltisinin 515 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

$A_2$ = Örnek çözeltilerinin 515 nm dalga boyundaki absorbansı

#### N,N-Dimetil-p-fenilendiamin (DMPD) Radikal süpürücü aktivite tayini

Örneklerin DMPD radikal süpürücü aktiviteleri, mor renkli DMPD<sup>+</sup> katyonunun redüksiyonu ile açılan rengin 505 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle tayin edilmiştir. Yöntemin esası; hidrofil özellikte bir madde olan DMPD'nin uygun oksidan çözelti ile (FeCl<sub>3</sub>) asidik pH'da mor renkli DMPD<sup>+</sup> katyonunu oluşturmaya ve antioksidan özelliği olan maddelerin hidrojen atomu transferi ile DMPD<sup>+</sup> katyonunun rengini yok etmesine dayanmaktadır (Schlesier ve diğerleri, 2002).





Şekil 3.2. DMPD radikal oluşumu ve giderilmesine ait reaksiyon mekanizması

Deney protokolüne göre; ölçümlerden önce taze olarak hazırlanan 100 mM DMPD (Sigma) çözeltisi, 0,1 M asetat tamponu (pH: 5,25) ve 0,05 M demir-III-klorür (Sigma) çözeltisi karıştırılarak mor-viyole renkli DMPD<sup>+</sup> çözeltisi hazırlanmıştır. Örnek çözeltilerinden 96 kuyucuklu mikroyuvarlağa 10'ar µL alınmış, üzerlerine 200 µL DMPD çözeltisi ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 10 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda absorbanslar 505 nm'de ELISA mikroyuvarlak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) ölçülmüştür. Negatif kontrol olarak metanol, pozitif kontrol (referans) olarak ise askorbik asit (Sigma) kullanılmıştır. Deney tüm örnekler için 3 paralel olarak uygulanmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % süpürücü etkinin ortalaması  $\pm$  standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. % Süpürücü etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Süpürücü etki} = \left[ \frac{(A_1 - A_2)}{A_1} \right] \times 100$$

$A_1$ = DMPD stok çözeltisinin 505 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

$A_2$ = Örnek çözeltilerinin 505 nm dalga boyundaki absorbansı

### Metal-Şelasyon Aktivite Tayini

Yöntem  $Fe^{+2}$  iyonlarını bağlamak üzere, güçlü bir demir şelatlayıcı olan ferrozin reaktifi ile ortamda bulunan metal-bağlayıcı bileşiklerin yarışması, şelat oluşturan antioksidan maddelerin, organizmada geçiş metallerini bağlayarak, radikal oluşmasını engellemesine dayanmaktadır. Şelatlama gücü yüksek ise, kırmızı renkli  $Fe^{+2}$ -ferrozin kompleksinin oluşumu engellenmektedir.

Örneklerin metal-şelasyon etkilerini tayin etmek için ferrozin ve demir (II)'nin, 562 nm dalga boyunda güçlü absorpsiyon veren bir kompleks oluşturmaya dayanan Lantto vd.'nin (2009) modifiye edilmiş yöntemi uygulanmıştır. Deneyde kullanılmak üzere 2 mM demir-II-klorür ile 5 mM ferrozin çözeltisi hazırlanmıştır. Deney protokolüne göre; her bir örnekten ve kontrolden (metanol) 20 µL mikropipet ile alınarak 96 kuyucuklu mikropolağa konulmuş, üzerlerine 10 µL FeCl<sub>2</sub> ve ardından 40 µL ferrozin çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra, son hacim 160 µL olacak şekilde metanol ilave edilmiştir, karışım 10 dk oda sıcaklığında bekletilmiş ve süre sonunda absorbans 562 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okutulmuştur. Örneklerin %şelasyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % şelasyonların ortalaması ± standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. Referans madde olarak etilendiamintetraasetik asit (EDTA, Sigma) kullanılmıştır.

$$\% \text{Şelasyon} = [ (A_1 - A_2) / A_1 ] \times 100$$

A<sub>1</sub> = Kontrol çözeltisinin 562 nm dalga boyundaki absorbansı

A<sub>2</sub> = Örnek çözeltilerinin 562 nm dalga boyundaki absorbansı

#### Demir-İndirgeme Antioksidan Gücünün (FRAP) Tayini

Örneklerin demir-indirgeme antioksidan gücü (ferric-reducing antioxidant power, FRAP) bazı modifikasyonlar ile Oyaizu'nun yöntemine göre tayin edilmiştir (Ferreira, Baptista, Vilas-Boas ve Barros, 2007; Oyaizu, 1986). Yöntemin esası; düşük pH'da demir III'ün demir II'ye indirgenmesi ve renkli demir (II)-tripiridiltiazin kompleksinin oluşmasına dayanmaktadır (Benzie ve Strain, 1996). Deney protokolüne göre; 96 kuyucuklu mikropolağa örnek çözeltilerinden 10'ar µL alınarak, üzerlerine 0,2 M ve pH değeri 6,6 olan 25 µL fosfat tamponu ve 25 µL potasyum ferrisiyanür (Sigma) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım 50 °C'de 20 dk bekletilerek ön inkübasyona tabi tutulmuştur. İnkübasyon süresinin sonunda 25 µL %10 trikloroasetik asit (Sigma), 85 µL distile su ve 17 µL demir-III-klorür (Sigma) eklenmiştir. Mikropalak oda sıcaklığında 30 dk daha inkübasyona bırakıldıktan sonra, absorbanslar 700 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) ölçülmüştür. Deney tüm örnekler için 3 paralel olarak uygulanmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen absorbansların ortalaması ± standart sapma (S.S.)

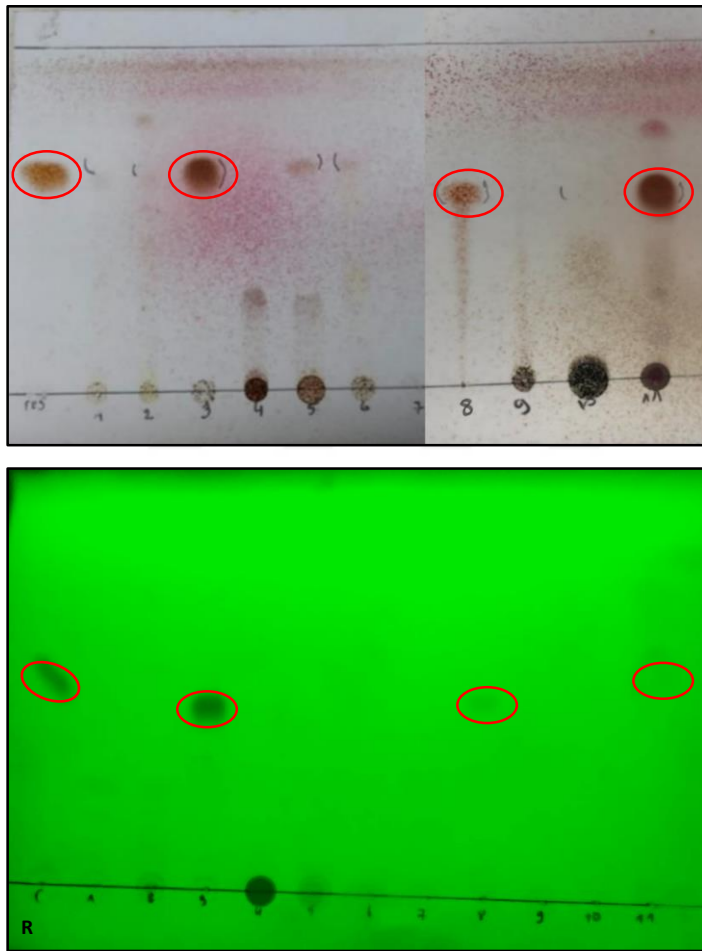
olarak verilmiştir. Referans olarak kersetin kullanılmıştır. Sonuçların yorumlanması, artan absorbands değerlerinin indirgeme gücünün arttığına işaret etmesi şeklindedir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. İTK Analizine Ait Bulgular

Eczanelerden temin edilen 11 adet *V. vinifera* ve/veya resveratrol içeren takviye edici gıda örneği, ilk önce mobil faz olarak kloroform:metanol:asetonitril (9:1:1) kullanılarak İTK ile analiz edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre; 3 no'lu örnekte belirgin bir mor leke, 8 ve 11 no'lu örneklerde ise oldukça soluk mor lekeler gözlenmiştir (Resim 4.1.).



Resim 4.1. Örnekler 1-11 ve referans resveratrol (R) ait İTK kromatogramları (UV 254)

### 4.2. LC-Q-ToF-MS Analizlerine Ait Bulgular

Örneklerin resveratrol miktarının tayini yüksek çözünürlüklü LC-Q-ToF-MS ile gerçekleştirilmiştir. LC-Q-ToF-MS analiz yöntemiyle tayin edilen resveratrol miktarlarına ait hesaplanan değerler ve gerçek değerler Çizelge 4.2.'de verilmektedir. 3, 7 ve 9 numaralı

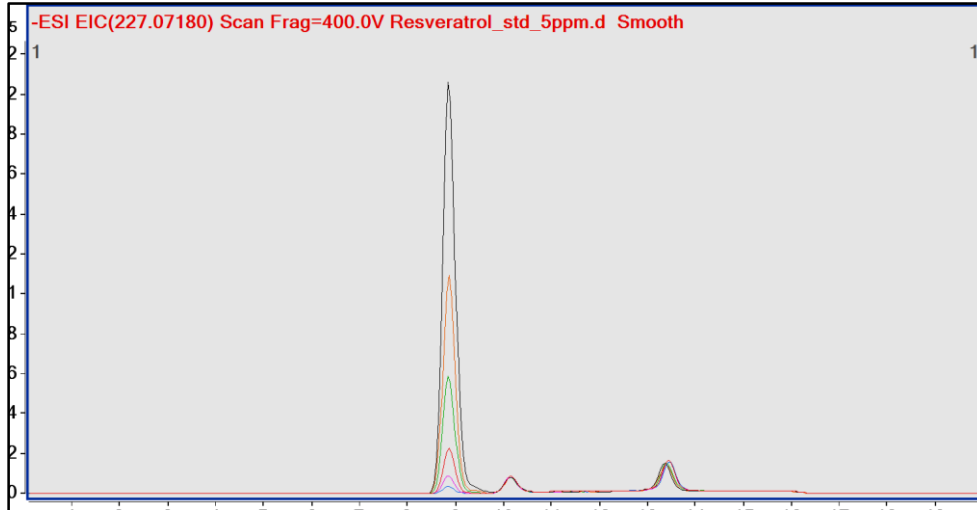
örneklere santrifüj öncesinde 50 µL 100 ppm BPA internal standart olarak eklenmiştir. Eklenen internal standart üzerinden gerçek değerler hesaplanmış ve Çizelge 4.1.'de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. LC-Q-ToF-MS yöntemi ile tayin edilen resveratrol miktarları

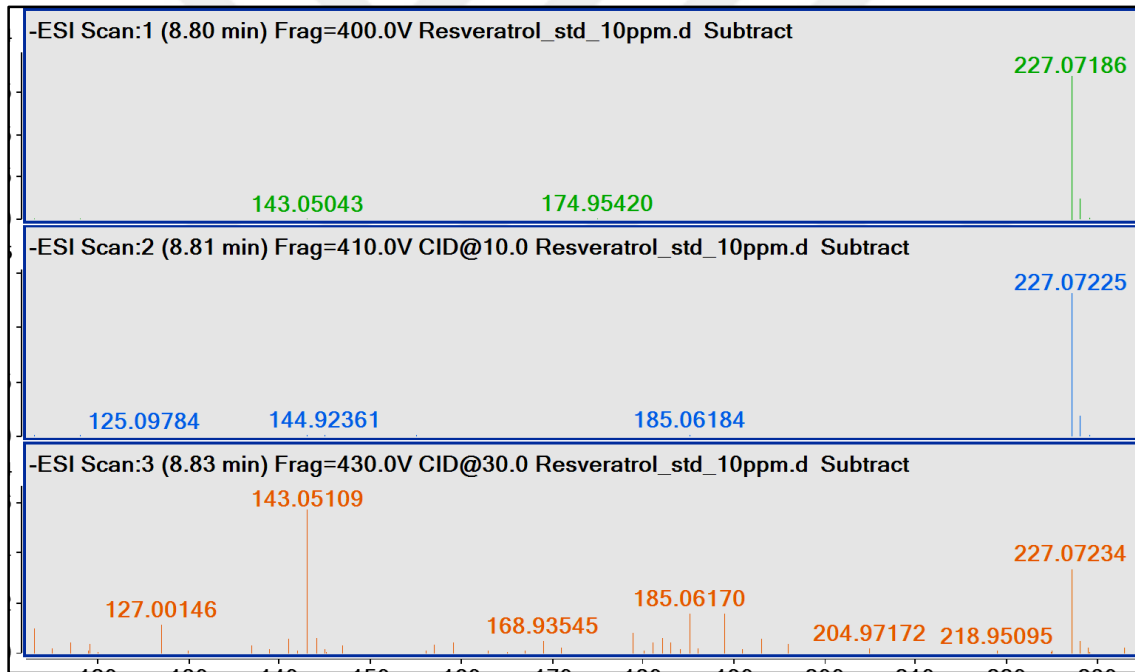
|           | Retansiyon zamanı (R <sub>t</sub> ) | Resveratrol (mg)               |                   |
|-----------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
|           |                                     | Etiketinde beyan edilen miktar | Hesaplanan miktar |
| Örnek 1A  | 8,83                                | 10                             | 4,16              |
| Örnek 1B  | 8,83                                | 10                             | 2,96              |
| Örnek 2A  | 8,85                                | 10                             | 3,32              |
| Örnek 2B  | 8,82                                | 10                             | 2,18              |
| Örnek 3A  | 8,87                                | 250                            | 305,69            |
| Örnek 3B  | 8,82                                | 250                            | 72,45             |
| Örnek 4A  | 8,82                                | *                              | 0,73              |
| Örnek 4B  | 8,82                                | *                              | 0,63              |
| Örnek 5A  | 8,82                                | 0,25                           | 0,86              |
| Örnek 5B  |                                     | 0,25                           | *                 |
| Örnek 6A  | 8,87                                | 50                             | 14,97             |
| Örnek 6B  | 8,82                                | 50                             | 12,86             |
| Örnek 7A  | 8,81                                | 5                              | 0,46              |
| Örnek 7B  | 8,83                                | 5                              | 0,36              |
| Örnek 8A  | 8,84                                | 30                             | 56,12             |
| Örnek 8B  | 8,87                                | 30                             | 48,27             |
| Örnek 9A  | 8,85                                | 50                             | 0,70/5 mL         |
| Örnek 9B  | 8,84                                | 50                             | 0,34/5 mL         |
| Örnek 10A | 8,84                                | 50/5 mL                        | 1,31/5 mL         |
| Örnek 10B | 8,85                                | 50/5 mL                        | 1,27/5 mL         |
| Örnek 11A | 8,85                                | 240/5 mL                       | 264,53            |
| Örnek 11B | 8,86                                | 240/5 mL                       | 257,80            |

\*Belirtilmeyen/tespit edilemeyen

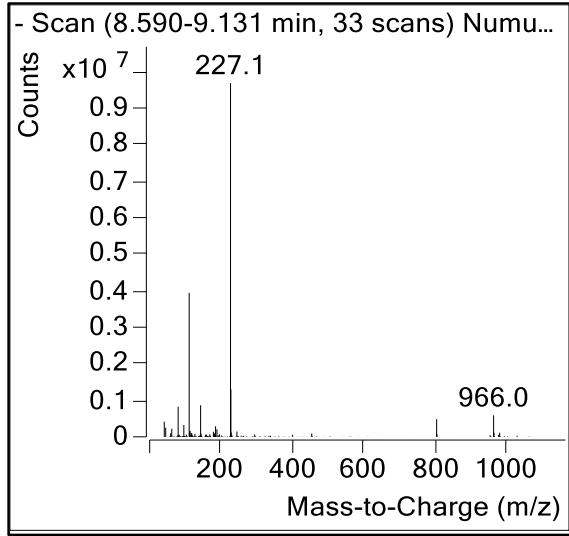
11 adet takviye edici gıda örneği LC-Q-ToF-MS cihazına verilerek kromatogramları elde edilmiştir. Kromatogram örnekleri Şekil 4.1. ve 4.2.'de sunulmuştur. Her bir örneğe ait MS toplam iyon kromatogramları (Şekil 4.4.-4.14) ve Şekil 4.3.'de resveratrole ait MS spektrumu ve izotopik dağılımı verilmiştir.



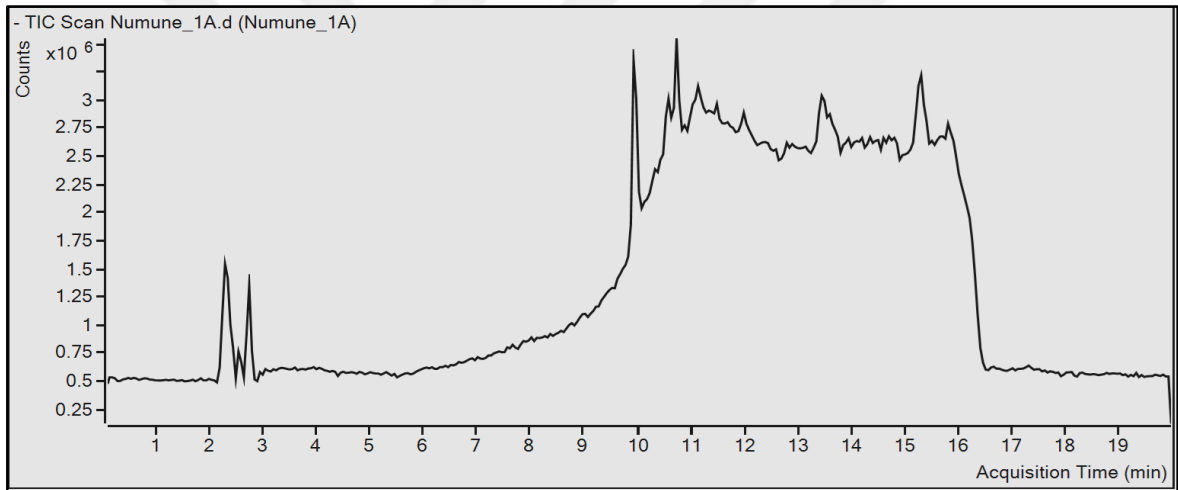
Şekil 4.1. 11 adet takviye edici gıda örneğine ait resveratrolün (5 ppm) LC-Q-ToF-MS kromatogramı



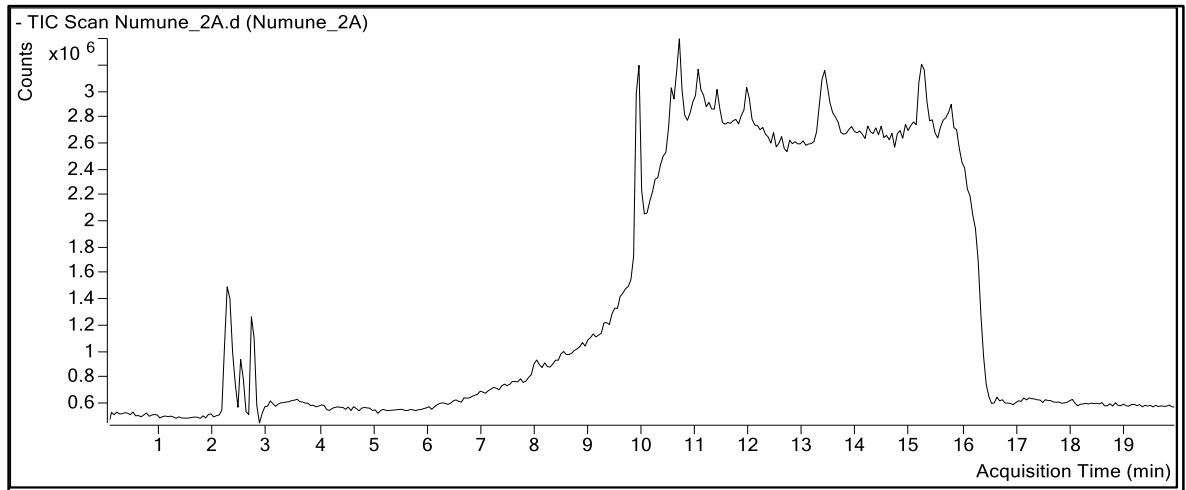
Şekil 4.2. Resveratrole ait kütle spektrumu (10 ppm, 227.0718 ana iyon, 185.0618 ve 143.0511 parçalanma iyonları)



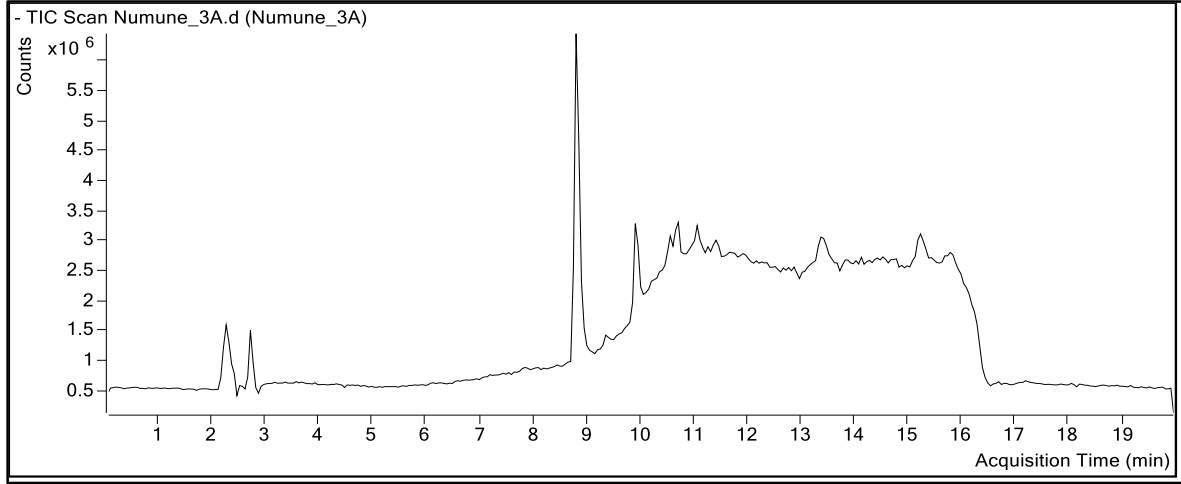
Şekil 4.3. Resveratrole ait MS spektrumu ve izotopik dağılımı



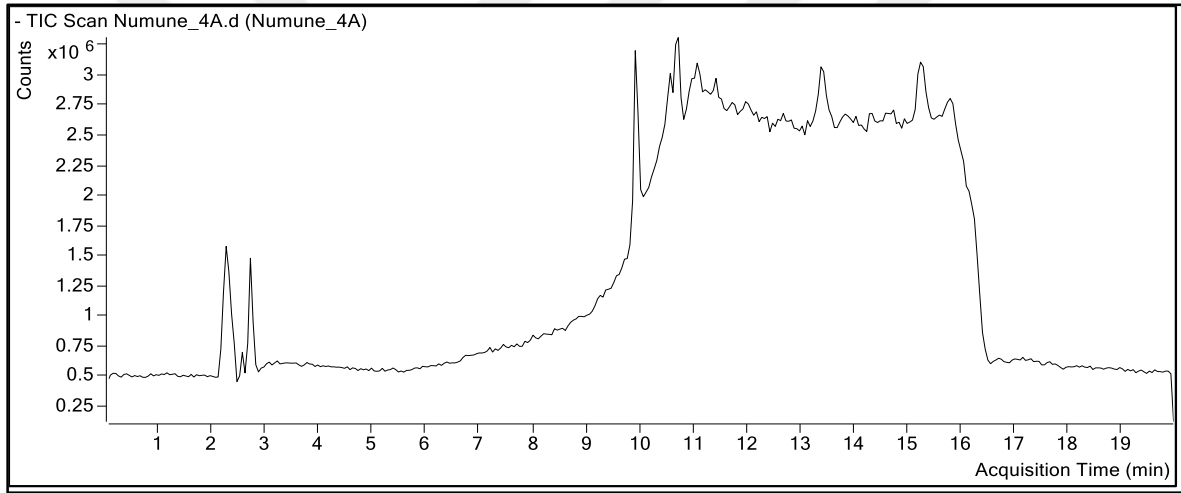
Şekil 4.4. Örnek 1 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



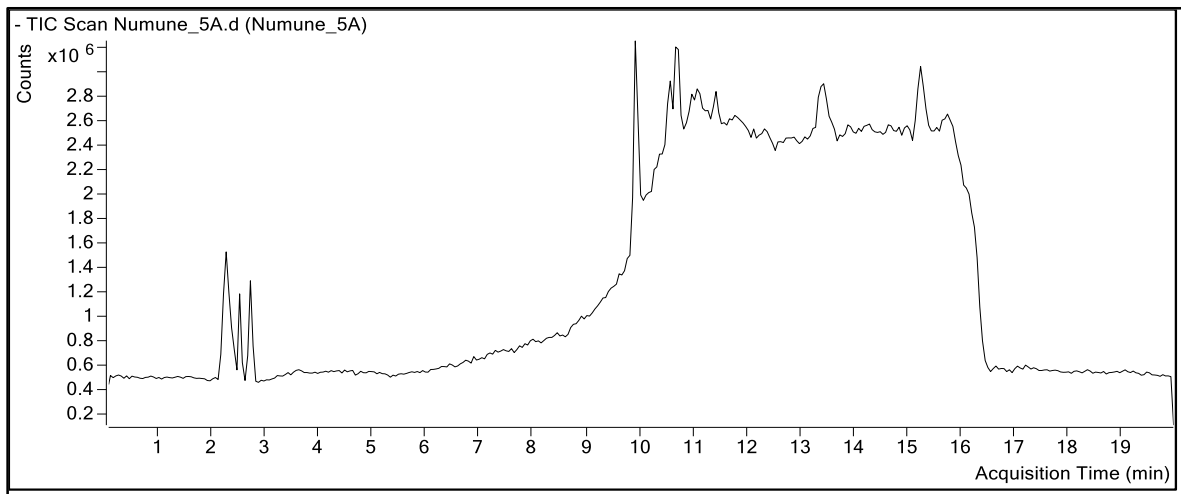
Şekil 4.5. Örnek 2 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



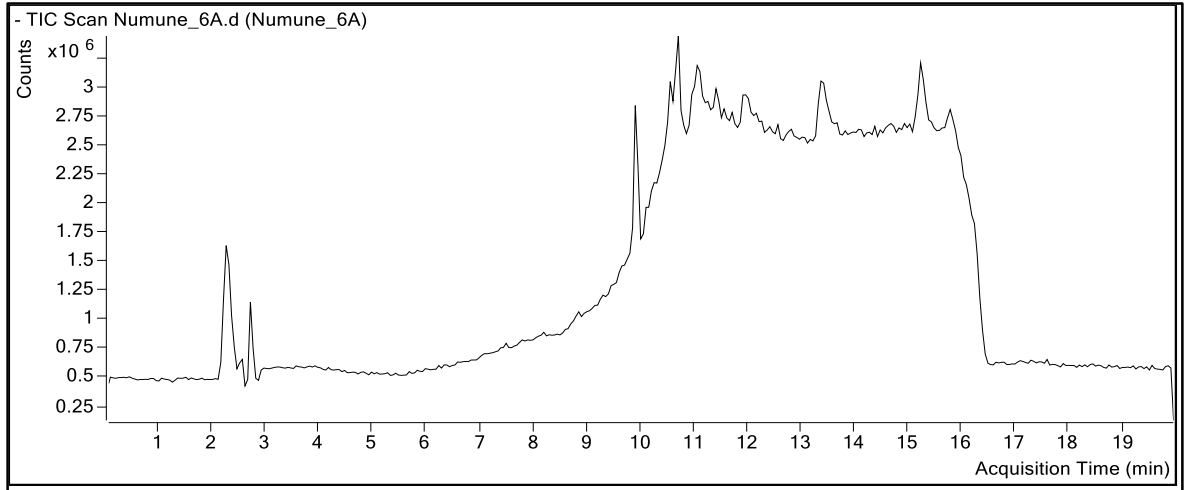
Şekil 4.6. Örnek 3 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



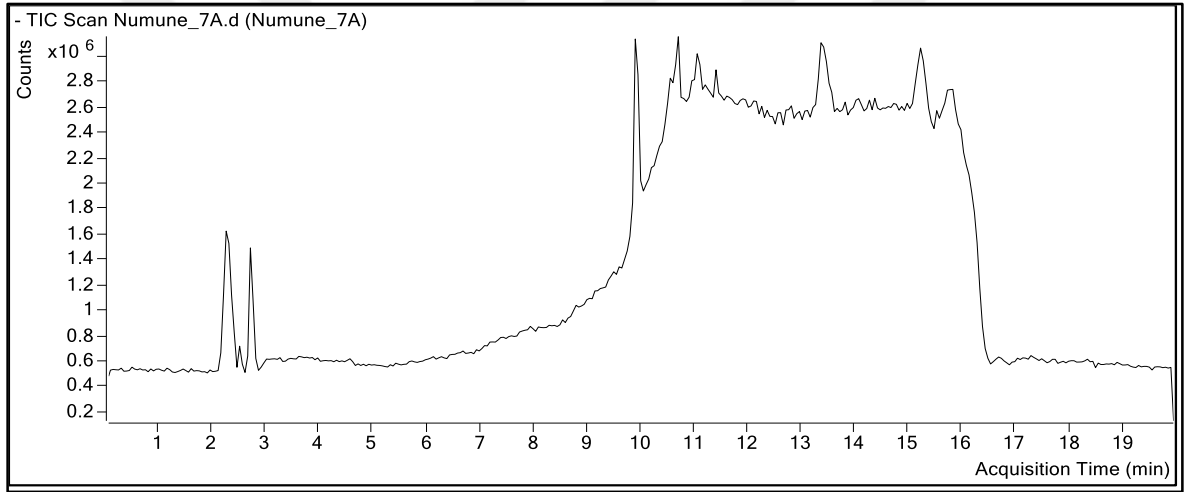
Şekil 4.7. Örnek 4 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



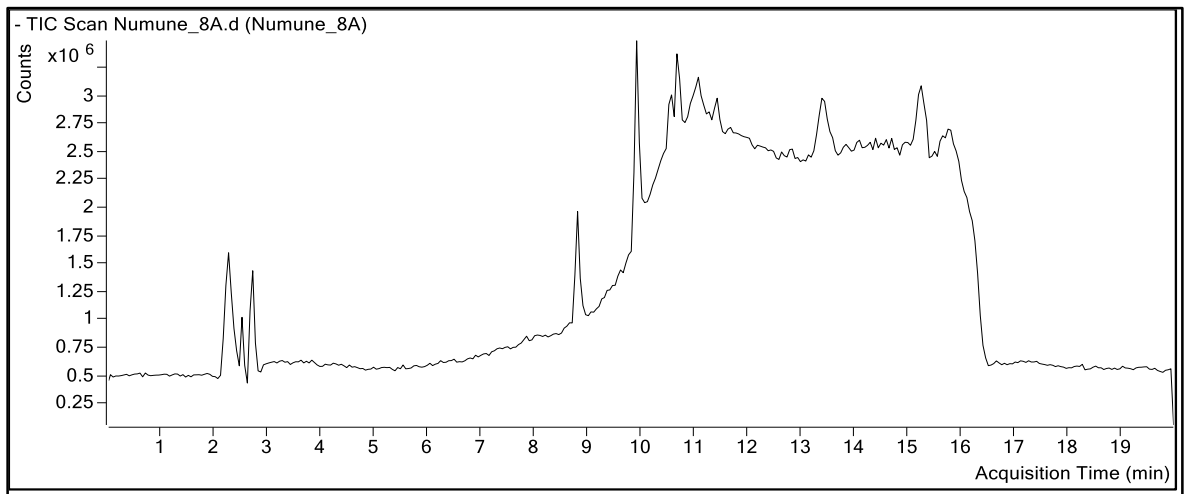
Şekil 4.8. Örnek 5 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



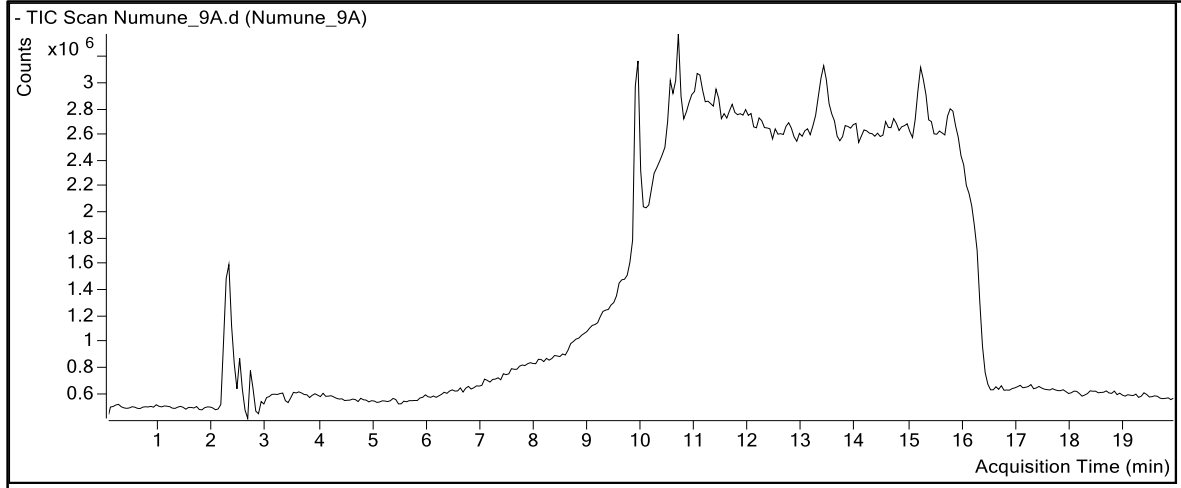
Şekil 4.9. Örnek 6 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



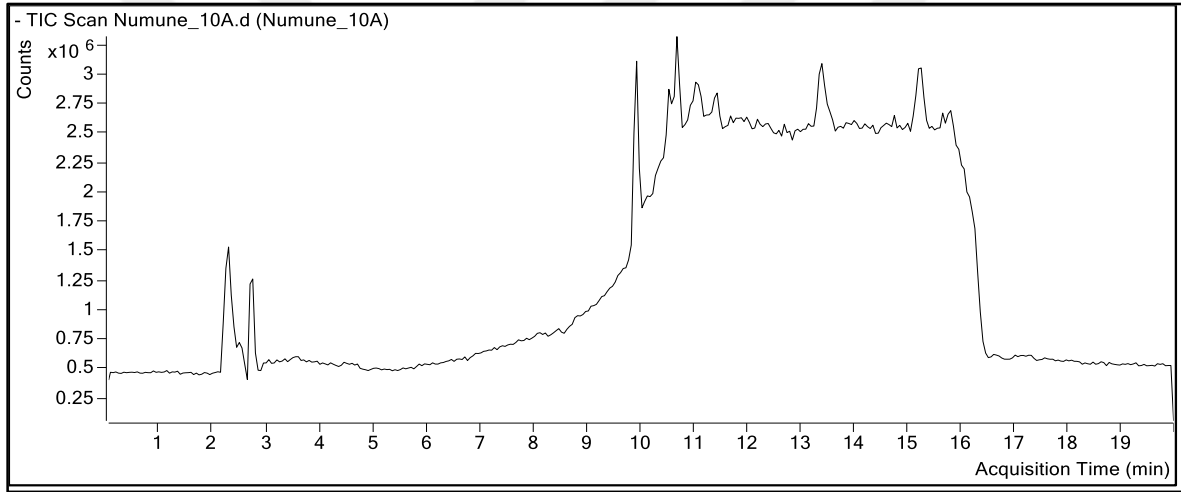
Şekil 4.10. Örnek 7 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



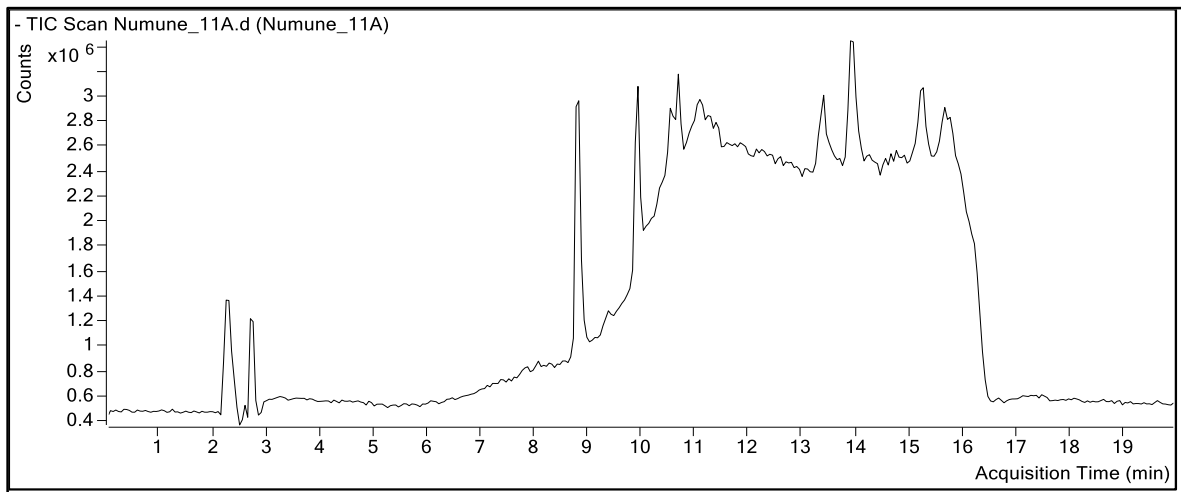
Şekil 4.11. Örnek 8 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



Şekil 4.12. Örnek 9(A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



Şekil 4.13. Örnek 10(A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı



Şekil 4.14. Örnek 11 (A)'ya ait MS toplam iyon kromatogramı

### 4.3. Antioksidan Aktivite Tayinlerine Ait Bulgular

Antioksidan etkide istatistiksel analiz, GraphPad Prism 6.0 programı ile tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi uygulanarak yapılmıştır. Ortalamada  $p < 0,05$  olan  $p$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir ( $***p < 0,001$ ,  $**p < 0,01$ ,  $*p < 0,05$ ,  $^{ns}p > 0,05$ ). Değerlerin ( $n = 3$ ) ortalaması ve standart sapması Microsoft Excel programı ile belirlenmiştir.

#### 4.3.1. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular

DPPH radikali antioksidanların serbest radikal yakalama aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan 3 ayrı konsantrasyondaki takviye edici gıdalara ait çözeltilerin serbest radikal giderici etkileri DPPH radikali üzerinden tayin edilmiştir. Referans olarak askorbik asit kullanılmıştır. DPPH serbest radikal süpürücü aktivitelerine ait bulgular Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Örneklere ait %DPPH radikal süpürücü aktivite sonuçları

| Örnek no.                | %Radikal Süpürücü Aktivite $\pm$ S.S. <sup>a</sup> |                                  |                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                          | Konsantrasyon                                      |                                  |                                  |
|                          | 0,5 mg/mL                                          | 1 mg/mL                          | 2 mg/mL                          |
| 1                        | 3,51 $\pm$ 3 <sup>****</sup>                       | 5,72 $\pm$ 4,4 <sup>****</sup>   | 10,98 $\pm$ 1,90 <sup>****</sup> |
| 2                        | 4,0 $\pm$ 1,31 <sup>****</sup>                     | 5,60 $\pm$ 0,16 <sup>****</sup>  | 15,86 $\pm$ 3,49 <sup>****</sup> |
| 3                        | 39,78 $\pm$ 3,7 <sup>****</sup>                    | 64,95 $\pm$ 0,37 <sup>****</sup> | 84,18 $\pm$ 2,89 <sup>**</sup>   |
| 4                        | 89,85 $\pm$ 0,99 <sup>ns</sup>                     | 91,14 $\pm$ 0,53 <sup>ns</sup>   | 90,11 $\pm$ 0,04 <sup>ns</sup>   |
| 5                        | 16,60 $\pm$ 4,1 <sup>****</sup>                    | 28,31 $\pm$ 2,15 <sup>****</sup> | 52,78 $\pm$ 3,90 <sup>****</sup> |
| 6                        | 0,1 <sup>****</sup>                                | 9,16 $\pm$ 5,08 <sup>****</sup>  | 11,36 $\pm$ 0,59 <sup>****</sup> |
| 7                        | -                                                  | -                                | - <sup>b</sup>                   |
| 8                        | 5,06 $\pm$ 2,71 <sup>****</sup>                    | 10,3 $\pm$ 2,81 <sup>****</sup>  | 16,67 $\pm$ 0,96 <sup>****</sup> |
| 9                        | -                                                  | 8,02 $\pm$ 1,95 <sup>****</sup>  | 22,85 $\pm$ 2,72 <sup>****</sup> |
| 10                       | 7,59 $\pm$ 4,26 <sup>****</sup>                    | 16,5 $\pm$ 6,12 <sup>****</sup>  | 12,24 $\pm$ 3,15 <sup>****</sup> |
| 11                       | 23,51 $\pm$ 2,43 <sup>****</sup>                   | 18,19 $\pm$ 0,65 <sup>****</sup> | 25,93 $\pm$ 1,52 <sup>****</sup> |
| Askorbik asit (Referans) | 93,70 $\pm$ 0,31                                   | 93,72 $\pm$ 0,09                 | 93,80 $\pm$ 0,12                 |

<sup>a</sup> Standart sapma ( $n: 3$ ),  $p < 0,05$ , ( $***p < 0,001$ ,  $**p < 0,01$ ,  $*p < 0,05$ ,  $^{ns}p > 0,05$ ), <sup>b</sup> Aktivite yok

DPPH serbest radikali süpürücü aktivite tayini sonuçlarına göre 0,5, 1 ve 2 mg/mL konsantrasyonlarda askorbik asite ait % radikal süpürme değerleri; sırasıyla %93,70  $\pm$  0,31, 93,72  $\pm$  0,09 ve 93,80  $\pm$  0,12 olarak tespit edilmiştir. 7 no'lu örnekte aktivite tespit edilmemiştir. Buna göre, 11 adet takviye edici gıda örneğinin DPPH radikal süpürücü aktivitesinin %10,98  $\pm$  1,90 ile %90,11  $\pm$  0,04 arasında olmak üzere büyük bir varyasyon gösterdiği gözlenmiştir.

#### 4.3.2. DMPD Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular

DMPD yöntemi ile yapılan antioksidan deneyine ait bulgular Çizelge 4.3.'te verilmiştir. Buna göre; 3 no'lu örnek dışındaki örneklerin hiçbirisi DMPD radikal süpürücü aktivite göstermemiştir. 3 no'lu örneğin ise 2 mg/mL'de  $22,61 \pm 0,57$  oranında aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Çizelge 4.3. Örneklerle ait % DMPD inhibisyon değerleri

| Örnek no.                      | %Radikal Süpürücü Aktivite $\pm$ S.S. <sup>a</sup> |                 |                         |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|
|                                | Konsantrasyon                                      |                 |                         |
|                                | 0,5 mg/mL                                          | 1 mg/mL         | 2 mg/mL                 |
| 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 | - <sup>b</sup>                                     | -               | -                       |
| 3                              | -                                                  | $8,63 \pm 0,47$ | $22,61 \pm 0,57^{****}$ |
| Askorbik asit (Referans)       | ◆                                                  | ◆ <sup>c</sup>  | $76,22 \pm 3,02$        |

<sup>a</sup> Standart sapma (n:3),  $p < 0.05$ , ( $^{***}p < 0,001$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{*}p < 0,05$ ,  $^{ns}p > 0,05$ ), <sup>b</sup> Aktivite yok, <sup>c</sup> Test edilmemiştir.

#### 4.3.3. Metal-Şelasyon Aktivite Tayinine Ait Bulgular

Tez kapsamında gereç olarak kullanılan takviye edici gıdaların 2 mg/mL konsantrasyonda metal-şelasyon aktivitesine ait bulgular Çizelge 4.4.'te sunulmaktadır. Buna göre; örneklerin aktivitelerinin  $26,88 \pm 0,29$  ile  $90,39 \pm 2,30$  arasında değiştiği, 4 no'lu örneğin ise şelatör aktivite göstermediği tespit edilmiştir.

Çizelge 4.4. Örneklerin metal-şelasyon aktivitesine ait %inhibisyon değerleri

| Örnek no.       | Metal-şelasyon aktivite<br>(%inhibisyon $\pm$ S.S. <sup>a</sup> , 2 mg/mL) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1               | $26,88 \pm 0,29^{****}$                                                    |
| 2               | $87,39 \pm 5,51^{*}$                                                       |
| 3               | $86,68 \pm 4,59^{*}$                                                       |
| 4               | - <sup>b</sup>                                                             |
| 5               | $80,44 \pm 3,50^{****}$                                                    |
| 6               | $93,15 \pm 0,18^{ns}$                                                      |
| 7               | $88,27 \pm 0,01^{*}$                                                       |
| 8               | $55,80 \pm 0,47^{****}$                                                    |
| 9               | $86,13 \pm 1,40^{**}$                                                      |
| 10              | $90,39 \pm 2,30^{ns}$                                                      |
| 11              | $62,26 \pm 5,99^{****}$                                                    |
| EDTA (Referans) | $96,04 \pm 0,57$                                                           |

<sup>a</sup> Standart sapma (n:3),  $p < 0.05$ , ( $^{***}p < 0,001$ ,  $^{**}p < 0,01$ ,  $^{*}p < 0,05$ ,  $^{ns}p > 0,05$ ), <sup>b</sup> Aktivite yok

#### 4.3.4. FRAP Aktivite tayinine ait bulgular

FRAP yöntemi ile yapılan antioksidan deneyinde örneklerle ait bulgular Çizelge 4.5.'te verilmiştir. Buna göre; en yüksek FRAP değerine sahip olan 4 no'lu örnek, referans olarak kullanılan kersetine yakın aktivite göstermiştir.

Çizelge 4.5. Örneklerle ait FRAP absorpsiyon değerleri

| Örnek no.                  | FRAP değerleri (Absorbans $\pm$ S.S., 2 mg/mL) |
|----------------------------|------------------------------------------------|
| 1                          | 0,47 $\pm$ 0,01****                            |
| 2                          | 0,60 $\pm$ 0,03****                            |
| 3                          | 2,22 $\pm$ 0,06****                            |
| 4                          | 3,30 $\pm$ 0,21****                            |
| 5                          | 1,10 $\pm$ 0,03****                            |
| 6                          | 0,53 $\pm$ 0,01****                            |
| 7                          | 0,41 $\pm$ 0,02****                            |
| 8                          | 0,93 $\pm$ 0,04****                            |
| 9                          | 0,62 $\pm$ 0,01****                            |
| 10                         | 0,33 $\pm$ 0,02****                            |
| 11                         | 0,72 $\pm$ 0,05****                            |
| <b>Kersetin (Referans)</b> | 2,79 $\pm$ 0,05                                |

<sup>a</sup> Standart sapma (n:3),  $p < 0.05$  (\*\*\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ , <sup>ns</sup> $p > 0,05$ )

## 5. TARTIŞMA

“Üzüm” olarak bilinen *V. vinifera* ülkemizde doğal olarak yetişen bir bitki türü olup, halk arasında pekmez, şarap, pestil, kurutmalık üzüm, vs. gibi amaçlarla kullanılmakta olup, aynı zamanda tıbbi bir bitkidir. Resveratrol ise, başta *V. vinifera* olmak üzere çok sayıda bitkide stilben yapısında olan önemli bir sekonder metabolittir. *V. vinifera*’nın ve içerdiği resveratrol üzerinde yapılan çok sayıda bilimsel çalışma ile gösterilen tıbbi etkileri nedeniyle bitkiden ve resveratrolen hareketle çeşitli dozaj formlarında çok sayıda takviye edici gıda üretilmiştir. Takviye edici gıdalar, ilaçtan farklı olarak üretici firmaların beyanı ile Tarım ve Orman Bakanlığı’ndan alınan izinle piyasaya çıkmaktadır. “Türkiye’de Satılan *V. vinifera* L. Ekstresi İçeren Preperatlarda Resveratrol Tayini” adlı uzmanlık tezi çalışmamızda, eczanelerden temin ettiğimiz 11 adet gıda takviyesi örneğinde resveratrol varlığı ilk önce İTK ile kalitatif olarak analiz edilmiş, miktarları ise LC-QTOF-MS yöntemi ile tespit edilmiştir. Böylece ürünlerin etiketlerinde beyan edilen resveratrol miktarları ile analizimiz sonucunda bulunan miktarlar mukayese edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgulara göre, resveratrolün referans olarak kullanıldığı İTK analizinde 3. örnekte belirgin mor leke, 8. ve 11. örneklerde ise soluk mor leke gözlenmiş ve kalitatif olarak sadece 3 örnekte resveratrol varlığı gözlenmiştir. Diğer örneklerde ise herhangi bir leke oluşmadığı gözlenmiştir. İTK’da resveratrol varlığı belirlenen bu 3 örnek (3, 8 ve 11) LC-QTOF-MS ile yapılan analizlere göre; 50 mg ve üzerindeki miktarlarda resveratrol içerdiğini beyan eden firmalara aittir. LC-QTOF-MS ile yapılan analize göre; A solvan sistemi (asetonitril:metanol/7:3) ile hazırlanan örneklerde B solvan sistemine (distile su:metanol/1:1) göre daha yüksek miktarda resveratrol tespit edilmiştir. Resveratrol polifenolik yapıda bir bileşik olduğu için organik solvanlarda çözünürlüğü yüksektir. Sudaki çözünürlüğü 0.03 g/L, dimetilsülfoksit (DMSO) ve etanol içindeki çözünürlüğü ise 16 g/L olarak saptanmıştır. Resveratrolün çözünürlüğü göz önünde bulundurulduğunda, analizlerimizde kullanılan solvan sistemi A’nın daha uygun olduğu görülmektedir. LC-Q-ToF analizlerimiz neticesinde, örneklerin etiketinde beyan edilen resveratrol miktarları ile bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz sonuçların tutarlı olmadığı saptanmıştır. Analizini yaptığımız takviye edici gıda örneklerinden yalnızca bir tanesi (11B no’lu örnek, beyan edilen aktif bileşen içeriğinin %95-105’i), Avrupa yasaları kapsamında farmasötikler için uygulanan GMP standartlarına uyumlu olup, diğer 10 adet

örneğin ise uyumlu olmadığı belirlenmiştir. Üç örnekte (8, 3A ve 11A no'lu örnek) ise etiketlerinde beyan edilen miktardan daha fazla resveratrol içerdiği belirlenmiştir.

*V. vinifera* ekstreleri içeren takviye edici gıdalar genellikle antioksidan olarak nitelendirildiği için tez çalışmamızda 11 adet takviye edici gıda örneğinin antioksidan aktiviteleri de değerlendirilmiştir (Resim 5.1.) . Bu amaçla DPPH ve DMPD radikal süpürücü aktivite, metal-şelasyon aktivite ile FRAP olmak üzere 4 adet yöntem kullanılmıştır.



Resim 5. 1. Antioksidan olarak satılan takviye edici gıda örnekleri

DPPH serbest radikal süpürücü aktivite tayini için örneklerin aktiviteleri referans olarak askorbik asit ile karşılaştırılmıştır. En yüksek aktiviteyi 4 no'lu ( $91,14 \pm 0,53, 1 \text{ mg/mL}$ ) örnek gösterirken ( $p < 0,05$ ); en düşük aktiviteyi 6 no'lu (0, 1 ve 2 mg/mL) örnek göstermiştir. Bu yöntemle, 7 no'lu örnekte antioksidan aktivite gözlenmemiştir. Yalnızca 4 no'lu örnek ile anlamlı bir fark gözlenmeksizin, referans ile benzer oranda antioksidan etki gözlenmiştir. DPPH radikali süpürücü aktivitesi örneğin artan konsantrasyonu ile artmıştır, ancak bazı örneklerde konsantrasyondan bağımsız sonuç da gözlenmiştir. Bu duruma, bazı antioksidanların düşük konsantrasyonlarda yavaş, yüksek konsantrasyonlarda daha hızlı reaksiyona girmesinin neden olabileceği şeklinde düşünülmektedir. DMPD radikal süpürme yöntemi ile antioksidan aktivite tayini için örneklerin aktiviteleri referans olarak askorbik asit ile karşılaştırılmıştır. Bulgularımız 1, 2 ile 4-11 no'lu örneklerin bu yöntem üzerinden test edilen konsantrasyonlarda antioksidan aktivite göstermediğine işaret etmiştir ( $p > 0,05$ ). Sadece 1 ve 2 mg/mL konsantrasyonunda 3 no'lu örneğin DMPD radikale karşı düşük süpürücü aktiviteye yol açtığı belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

Metal-şelasyon aktivite tayini için örneklerin aktiviteleri referans olarak EDTA ile karşılaştırılmıştır. En yüksek aktiviteyi 6 no'lu ( $93,15 \pm 0,18$ ) örnek gösterirken ( $p < 0,05$ ), 10 no'lu örneğin referans ile benzer antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). 4 no'lu örnekte ise bu yöntem üzerinden antioksidan aktivite gözlenmemiştir.

FRAP yöntemi ile antioksidan aktivite tayini için örneklerin aktiviteleri referans olarak kersetin ile karşılaştırılmıştır. En yüksek aktiviteyi 4 no'lu örnek gösterirken; en düşük aktiviteyi 10 no'lu ( $0,31 \pm 0,02$ , 1 mg/mL) örnek göstermiştir. Bulgularımıza göre, hiçbir örnek 2 mg/mL konsantrasyonda referansa yakın antioksidan aktivite göstermemiştir ( $p > 0,05$ ).

Tez kapsamında gerçekleştirdiğimiz antioksidan aktivite tayinlerine göre, test edilen takviye edici gıda örneklerinin sonuçlarının farklı bulunmasının, kombine ürünlerin bileşimlerinin farklılığı ile yöntemler arasındaki mekanizma farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak test edilen takviye edici gıda örnekleri açısından en güçlü antioksidan etkinin DPPH radikal süpürücü yönteminde görüldüğü tespit edilmiştir.

*V. vinifera* ekstresi taşıyan ürün örneklerinde resveratrolün kalitatif ve kantitatif analizine yönelik benzer çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada, 25 farklı nutrasötikten oluşan 70'in üzerinde formülasyonun değerlendirildiği bir çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer bir şekilde, analiz edilen hiçbir nutrasötüğün etiket beyanı ile tutarlı sonuç göstermediği belirtilmiştir (Lockwood, 2011).

ABD'nde yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (high performance thin layer chromatography, HPTLC) yöntemi ile *V. vinifera* ekstresi taşıyan ürün örneklerinde *trans*-resveratrol miktarının belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada, incelenen örneklerin sadece yarısının etiketinde beyan edilen miktarı (%94-97) içerdiği tespit edilmiştir (Babu, 2005). Resveratrol içeren 14 adet nutrasötüğün resveratrol içeriğini doğrulamak için gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, yalnızca resveratrol veya kombine formülasyonları içeren ürün örnekleri değerlendirilmiştir (Rossi ve diğerleri, 2012). Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, 14 adet üründen sadece 5 tanesinin GMP gereklilikleriyle uyumlu (%95-105 aktif bileşen içeriği) ve etiket beyanlarındaki yakın değerlere sahip olduğu, 4'ünün bu

aralığın biraz dışında (%83-111) ve 3'ünün ise %8-64 aralığında olduğu bulunmuştur. Ayrıca 2 örnekte ise tespit sınırının altında bulunmuştur.

Tez çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde, çeşitli ülkelerde takviye edici gıda örneklerinin içerik analizlerine yönelik binlerce çalışmada da, analiz edilen takviye edici gıda örneklerinin içerikleri beyan edilen içerikleri ile uyuşmadığı belirlenmiş ve bu ürünlerin birçoğunun toplum sağlığı için risk taşıdığına işaret etmiştir (Babu ve diğerleri, 2005; Boon, Hirschhorn, Griener ve Cali, 2009; Rossi ve diğerleri, 2012; Woo ve diğerleri, 2013; Avula, Wang ve Khan, 2015; Yu ve diğerleri, 2018; Ambrosio ve diğerleri, 2020; Siddiqui ve Moghadasian, 2020; Muschietti, Redko ve Ulloa, 2020; Ahmad, Ahmad, AlHudaithi, AlHebshi ve Bukhari, 2020; Crawford ve diğerleri, 2020).

Tez çalışmamızda incelenen örnekler formülasyon ve dozaj formu açısından tek tip olmamasına rağmen, sonuçlar irdelendiğinde etiket beyanları ile içerik analiz sonuçlarımız (örneklerin biri haricinde) birbirini tutmamaktadır. Bulgularımız, takviye edici gıda üretiminde ve piyasaya arzında yeterli denetim ve kalite kontrol prosedürleri uygulanmadığından, incelenen müstahzarların GMP prosedürlerine uygun olmadığını ve etiketlerinde beyan edilen resveratrol miktarlarının doğru olmadığına işaret etmektedir. Literatürde bildirilen çok sayıdaki benzer çalışmalar ile tezimizde yaptığımız analizlerin sonuçları takviye edici gıdaların üretimi, kalite kontrolü ve denetimi için halk sağlığı açısından daha ciddi düzenlemeler yapılması gerektiğinin altını bir kez daha çizmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlığı koruyucu, konvansiyonel ilaç tedavisine destek olarak, tedavi sürecinde meydana gelen yan etkilerin azaltılması ve giderilmesi amacıyla kullanılan takviye edici gıdalar da dahil olmak üzere bitkisel tıbbi ürünlere olan ilgi dünya çapında artmış durumdadır ve halen yükselen bir trend göstermektedir. Aynı zamanda yazılı, görsel ve sosyal medyada yapılan yayınlar ve konuya hâkim olmayan sözde uzmanların halka verdiği tavsiyeler sonucunda “doğal olan zararsızdır” düşüncesi de takviye edici gıdaların kullanımını yaygınlaştırmıştır. Takviye edici gıdalar global gıda ve ilaç pazarının çok büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Association, EFSA) tarafından tanımlanan takviye edici gıdalar “*normal beslenmeyi takviye edici olarak kullanılan besleyici veya fizyolojik etkiye sahip konsantre besin kaynakları veya diğer maddelerdir*” olarak tanımlamıştır. Ülkelerdeki regülasyonlar farklılık göstermekle birlikte, genellikle ciddi kalite kontrol prosedürlerinden geçmemektedirler; bu nedenle kimyasal içeriklerine bağlı olarak gözlenen aktivite beklenenden farklı olabilmektedir. Günümüzde takviye edici gıdalar, nutrasötikler, aromatik yağlar vs. gibi ürünler, tıbbi ve beşerî ilaç dışındaki ürünler olup, yalnızca eczanelerde değil aynı zamanda marketler, aktarlar ve baharatçılar, internet satış mağazaları, deterjan-kozmetik vb. satış yapılan yerlerde de satılabilmektedir. Bu nedenle kalite ve içeriklerinin kontrol edilmesi ve tüketicilerin kullanımının takip edilmesi zorlaşmakta ve insan sağlığını tehdit eden durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bazı ürünlerin üzerinde her ne kadar “GMP koşullarına uygun üretilmiştir” ifadesi veya FDA ibaresi olsa da etkinlik, güvenlik ve kaliteleri ilgili otorite tarafından kontrol edilmemekte ve tüketiciler genellikle herhangi bir sağlık profesyoneline danışmadan kendi kendilerine kullanılmaktadır. Hekim veya eczacı kontrolünde kullanılmaması ve uygun doz ayarlaması yapılamaması gibi nedenlerle toplum sağlığı için risk oluşturmaya devam etmektedir. Bu durum, hastanın genellikle hekimine bu ürünleri kullandığından bahsetmemesi nedeniyle hekimin tedavi protokolüne de zarar verebilmektedir.

Gıda takviyelerinin sadece gıda değil, aynı zamanda vücudumuz üzerinde etkisi olan bir dizi biyolojik olarak aktif bileşenin bir karışımı olduğu göz önüne alınırsa; eczaneler dışındaki satış mecralarında, sağlık profesyoneline danışmadan kontrolsüz bir şekilde satılması hususunun mutlaka yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bu kategorideki

ürünler üzerinde daha fazla denetim yapılması elzem görünmektedir. Diğer yandan üreticiler ürünlerinin kalitatif ve kantitatif bileşimlerini beyan ederken daha fazla sorumluluk almak, doğru beyanda bulunmak ve ilgili otoriteler tarafından denetlenmek zorundadır. EFSA tarafından da belirtilen tek ve günlük doz kriterlerinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Bununla birlikte, bazı ürünlerin üretim kalitesi düşük olduğundan alınan dozun arttırılması veya azaltılması ihtiyacı da ortaya çıkmaktadır. Sağlığı korumak ve idame ettirmek amacıyla takviye edici gıdaları satın alan tüketiciler, etkili ve aşırı doz hakkında genellikle bilgiye sahip değildir. Ancak takviye edici gıdaların terapötik etkisinin tüm sorumluluğu, ürünün güvenliğini, etkinliğini ve kalitesini sağlaması gereken üreticiye aittir.

*V. vinifera* uzun yıllardır kullanılan önemli bir tıbbi bitki olmasına rağmen, Avrupa Farmakopesinde henüz yer almamaktadır. Tez çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da göstermiştir ki; bitkinin standardizasyon ve spesifikasyonları belirlenerek Avrupa Farmakopesi veya ülke farmakopelerine monografinin önerilmesi hazırlanan fitofarmasötiklerin kalitesinin sağlanması açısından önem ve aciliyet arz etmektedir.

GMP koşullarına uygun üretilmeyen ve kalite kontrol süreci denetlenmeyen takviye edici gıdalar kalite ve toksisite açısından genellikle güvenilirlikleri ve etkinlikleri halk sağlığını tehdit edici boyutlara ulaşmıştır. Bu nedenle yetkili otoriteler tarafından gerekli kontrollerin yapılarak halka güvenli arzın sağlanması gerekmektedir. Bütün koşullar sağlanmış olsa dahi takviye edici gıdaların yalnızca hekim tarafından reçete edildiğinde veya eczacı danışmanlığında kullanılması gerektiği de altı çizilmesi gereken bir husustur.

## KAYNAKLAR

- Abedini, S., Pourghassem Gargari, B., Babaei, H., Aliasgarzadeh, A., and Pourabdollahi, P. (2013). Effect of supplementation with grape seed extract (*Vitis vinifera*) on serum lipid profiles in patient with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(1), 59-66.
- Abou-Agag, L. H., Aikens, M. L., Tabengwa, E. M., Benza, R. L., Shows, S. R., Grenett, H. E., and Booyse, F. M. (2001). Polyphenolics increase t-PA and u-PA gene transcription in cultured human endothelial cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(2), 155-162.
- Adisakwattana, S., Moonrat, J., Srichairat, S., et al. (2010). Lipid lowering mechanisms of grape seed extract (*Vitis vinifera* L.) and its antihyperlipidemic activity. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(20), 2113–2120.
- Aghbali, A., Hosseini, S. V., Delazar, A., Gharavi, N. K., Shahneh, F. Z., Orangi, M., and Baradaran, B. (2013). Induction of apoptosis by grape seed extract (*Vitis vinifera*) in oral squamous cell carcinoma. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 13(3), 186.
- Agostini, F., Bertussi, R. A., Agostini, G., Atti Dos Santos, A. C., Rossato, M., and Vanderlinde, R. (2012). Supercritical extraction from vinification residues: fatty acids,  $\alpha$ -tocopherol, and phenolic compounds in the oil seeds from different varieties of grape. *The Scientific World Journal*, 2012, article no: 790486.
- Ahmad, R., Ahmad, N., AlHudaithi, N., AlHebshi, A., and Bukhari, A. (2020). Extraction and UHPLC-DAD detection of undeclared substances in market-available dietary supplements and slimming products in Eastern region, Saudi Arabia: an application of principal component analysis. *Biomedical Chromatography*, 34(1), article no: e4698.
- Ahmed, A. F., Al-Yousef, H. M., Al-Qahtani, J. H., Al-Said, M. S., Ashour, A. E., Al-Sohaibani, M., and Rafatullah, S. (2015). Hepatorenal protective effect of Antistax® against chemically-induced toxicity. *Pharmacognosy Magazine*, 11(Suppl 1), 173-181.
- Akaberi, M. and Hosseinzadeh, H. (2016). Grapes (*Vitis vinifera*) as a potential candidate for the therapy of the metabolic syndrome. *Phytotherapy Research*, 30(4), 540-556.
- Al-Attar, A. M. (2004). The influence of dietary grapeseed oil on DMBA-induced liver enzymes disturbance in the frog, *Rana ridibunda*. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(5), 304-309.
- Al-Habib, A., Al-Saleh, E., Safer, A. M., and Afzal, M. (2010). Bactericidal effect of grape seed extract on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *The Journal of Toxicological Sciences*, 35(3), 357-364.
- Almajwal, A. M., and Elsadek, M. F. (2015). Lipid-lowering and hepatoprotective effects of *Vitis vinifera* dried seeds on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Nutrition Research and Practice*, 9(1), 37-42.

- Ambrosio, G., Wirth, D., Joseph, J.F., Mazzarino, M., de la Torre, X., Botrè, F., and Parr, M.K. (2020). How reliable is dietary supplement labelling? - Experiences from the analysis of ecdysterone supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 177, article no: 112877.
- Amoutzopoulos, B., Löker, G. B., Samur, G., Çevikkalp, S. A., Yaman, M., Köse, T., and Pelvan, E. (2013). Effects of a traditional fermented grape-based drink 'hardaliye' on antioxidant status of healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(14), 3604-3610.
- Anđelković, M., Radovanović, B., Anđelković, A. M., and Radovanović, V. (2015). Phenolic compounds and bioactivity of healthy and infected grapevine leaf extracts from red varieties Merlot and Vranac (*Vitis vinifera* L.). *Plant Foods for Human Nutrition*, 70(3): 317-23.
- Andrade, J. M. O., Paraíso, A. F., De Oliveira, M. V. M., Martins, A. M., Neto, J. F., Guimarães, A. L., de Paula, A. M., Qureshi, M., and Santos, S. H. (2014). Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition*, 30(7-8), 915-919.
- Aouey, B., Samet, A. M., Fetoui, H., Simmonds, M. S., and Bouaziz, M. (2016). Anti-oxidant, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of grapevine leaf extract (*Vitis vinifera*) in mice and identification of its active constituents by LC-MS/MS analyses. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84(2016), 1088-1098.
- Ardévol, A., Motilva, M. J., Serra, A., Blay, M., and Pinent, M. (2013). Procyanidins target mesenteric adipose tissue in Wistar lean rats and subcutaneous adipose tissue in Zucker obese rat. *Food Chemistry*, 141(1), 160-166.
- Arslan, G. (2009). *Değişik Meyve Ve Sebze Kabuklarındaki Resveratrol Miktarının HPLC İle Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.
- Aubert, C. and Chalot, G. (2018). Chemical composition, bioactive compounds, and volatiles of six table grape varieties (*Vitis vinifera* L.). *Food Chemistry*, 240, 524-533.
- Aviram, M. and Fuhrman, B. (2002). Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 957(1), 146-161.
- Avula, B., Wang, Y. H., and Khan, I. A. (2015). Arsenic speciation and fucoxanthin analysis from seaweed dietary supplements using LC-MS. *Journal of AOAC International*, 98(2), 321-329.
- Babu, S. K., Kumar, K. V., and Subbaraju, G. V. (2005). Estimation of *trans*-resveratrol in herbal extracts and dosage forms by high-performance thin-layer chromatography. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(6), 691-693.
- Bagchi, D., Garg, A., Krohn, R. L., Bagchi, M., Tran, M. X., and Stohs, S. J. (1997). Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin

extract *in vitro*. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 95(2), 179-189.

- Bagchi, D., Sen, C.K., Ray, S.D., Das, D. K., Bagchi, M., Preuss, H. G., and Vinson, J. A. (2003). Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutation Research*, 523-524(2003), 87-97.
- Bai, R., Cui, Y., Luo, L., Yuan, D., Wei, Z., Yu, W., and Sun, B. (2019). A semisynthetic approach for the simultaneous reaction of grape seed polymeric procyanidins with catechin and epicatechin to obtain oligomeric procyanidins in large scale. *Food Chemistry*, 278, 609-616.
- Bakkalbaşı, E. (2012). Tanenlerin kimyası, gıdalardaki varlığı ve gıda işlemenin tanenler üzerine etkisi. *Akademik Gıda*, 10(2), 96-108.
- Bashmakov, Y. K., Assaad-Khalil, S. H., Abou Seif, M., Udumyan, R., Megallaa, M., Rohoma, K. H., and Petyaev, I. M. (2014). Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients. *International Scholarly Research Notices*, 2014, article no: 816307.
- Başaran, A. A., (2012). Ülkemizdeki bitkisel ilaçlar ve ürünlerde yasal durum, *MİSED*, 27-28, 22-26.
- Başer, K. H. C. (1995). Tıbbi Bitkiler, *Bilim ve Teknik*, (331), 76-79.
- Başer, K. H. C. (2013). *Vitis vinifera* L., *Bağbahçe*, 50, 30-32.
- Bekhit, A. E. D. A., Cheng, V. J., McConnell, M., Zhao, J. H., Sedcole, R., and Harrison, R. (2011). Antioxidant activities, sensory and anti-influenza activity of grape skin tea infusion. *Food Chemistry*, 129(3), 837-845.
- Belcaro, G., Ledda, A., Hu, S., Cesarone, M.R., Feragalli, B., and Dugall, M. (2013). Grape seed procyanidins in pre-and mild hypertension: a registry study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, article no: 5.
- Berardi, V., Ricci, F., Castelli, M., Galati, G., and Risuleo, G. (2009). Resveratrol exhibits a strong cytotoxic activity in cultured cells and has an antiviral action against polyomavirus: potential clinical use. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 28(1), 1-7.
- Bertelli, A. A. and Das, D. K. (2009). Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 54(6), 468-476.
- Bhatt, J. K., Thomas, S., and Nanjan, M. J. (2012). Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*, 32(7), 537-541.
- Bıyıklıoğlu, O. (2020). *Anadolu'da Kültürü Yapılan Bazı Asma (Vitis vinifera L.) Çeşitlerinin Anatomik Özelliklerinin Karşılaştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu.

- Bialek, A., Czerwonka, M., Bialek, M., Lepionka, T., Kaszperuk, K., Banaszkiwicz, T., and Tokarz, A. (2017). Influence of pomegranate seed oil and grape seed oil on cholesterol content and fatty acids profile in livers of chickens. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(2), 624-632.
- Bijak, M., Sut, A., Kosiorek, A., Saluk-Bijak, J., and Golanski, J. (2019). Dual anticoagulant/antiplatelet activity of polyphenolic grape seeds extract. *Nutrients*, 11(1), 93.
- Biniari, K., Xenaki, M., Daskalakis, I., Rusjan, D., Bouza, D., and Stavrakaki, M. (2020). Polyphenolic compounds and antioxidants of skin and berry grapes of Greek *Vitis vinifera* cultivars in relation to climate conditions. *Food Chemistry*, 307, 125518.
- Bombardelli, E. and Morazzoni, P. (1995). *Vitis vinifera* L. *Fitoterapia*, 66(4), 291-317.
- Bombardelli, E., Morazzoni, P., Carini, M., Aldini, G., and Maffei Facino, R. (1997). Biological activity of procyanidins from *Vitis vinifera* L. *BioFactors*, 6(4), 429-431.
- Boniglia, C., Carratù, B., Gargiulo, R., Giammarioli, S., Mosca, M., and Sanzini, E. (2009). Content of phytoestrogens in soy-based dietary supplements. *Food Chemistry*, 115(4), 1389-1392.
- Boon, H., Hirschhorn, K., Griener, G., and Cali, M. (2009). The ethics of dietary supplements and natural health products in pharmacy practice: a systematic documentary analysis. *International Journal of Pharmacy Practice*, 17(1), 31-38.
- Bouzas-Cid, Y., Falqué, E., Orriols, I., and Mirás-Avalos, J. M. (2018). Effects of irrigation over three years on the amino acid composition of Treixadura (*Vitis vinifera* L.) musts and wines, and on the aromatic composition and sensory profiles of its wines. *Food Chemistry*, 240, 707-716.
- Brasnyó, P., Molnár, G. A., Mohás, M., Markó, L., Laczy, B., Cseh, J., and Wittmann, I. (2011). Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British Journal of Nutrition*, 106(3), 383-389.
- Brillante, L., De Rosso, M., Dalla Vedova, A., Maoz, I., Flamini, R., and Tomasi, D. (2018). Insights on the stilbenes in Raboso Piave grape (*Vitis vinifera* L.) as a consequence of postharvest vs on-vine dehydration. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(5), 1961-1967.
- Cádiz-Gurrea, M. D. L. L., Borrás-Linares, I., Lozano-Sánchez, J., Joven, J., Fernández-Arroyo, S., and Segura-Carretero, A. (2017). Cocoa and grape seed byproducts as a source of antioxidant and anti-inflammatory proanthocyanidins. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 376.
- Cai, Z., Knorr, D., and Smetanska, I. (2012). Enhanced anthocyanins and resveratrol production in *Vitis vinifera* cell suspension culture by indanoyl-isoleucine, *N*-linolenoyl-L glutamine and insect saliva. *Enzyme and Microbial Technology*, 50(1), 29-34.

- Caimari, A., Del Bas, J. M., Crescenti, A., and Arola, L. (2013). Low doses of grape seed procyanidins reduce adiposity and improve the plasma lipid profile in hamsters. *International Journal of Obesity*, 37(4), 576-583.
- Cao, X. and Ito, Y. (2003). Supercritical fluid extraction of grape seed oil and subsequent separation of free fatty acids by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1021(1-2), 117-124.
- Careri, M., Corradini, C., Elviri, L., Nicoletti, I., and Zagnoni, I. (2003). Direct HPLC analysis of quercetin and *trans*-resveratrol in red wine, grape, and winemaking byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(18), 5226-5231.
- Cassinese, C., Combarieu, E. D., Falzoni, M., Fuzzati, N., Pace, R., and Sardone, N. (2007). New liquid chromatography method with ultraviolet detection for analysis of anthocyanins and anthocyanidins in *Vaccinium myrtillus* fruit dry extracts and commercial preparations. *Journal of AOAC International*, 90(4), 911-919.
- Castellarin, S. D., Gambetta, G. A., Wada, H., Shackel, K. A., and Matthews, M. A. (2011). Fruit ripening in *Vitis vinifera*: spatiotemporal relationships among turgor, sugar accumulation, and anthocyanin biosynthesis. *Journal of Experimental Botany*, 62(12), 4345-4354.
- Chaher, N., Arraki, K., Dillinseger, E., Tamsamani, H., Bernillon, S., Pedrot, E., Delaunay, J. C., Mérillon, J. M., Monti, J. P., Izard, J. C., Atmani, D., Richard, T. (2014). Bioactive stilbenes from *Vitis vinifera* grapevine shoots extracts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(5), 951-954.
- Chambre, D. R., Tociu, M., Stanescu, M. D., and Popescu, C. (2019). Influence of composition on the thermal behavior of oils extracted from the seeds of some Romanian grapes. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(14), 6324-6332.
- Chen, L., Capone, D. L., Nicholson, E. L., and Jeffery, D. W. (2019). Investigation of intraregional variation, grape amino acids, and pre-fermentation freezing on varietal thiols and their precursors for *Vitis vinifera* Sauvignon blanc. *Food Chemistry*, 295, 637-645.
- Chen, M., and Yu, S. (2017). Characterization of lipophilized monomeric and oligomeric grape seed flavan-3-ol derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(40), 8875-8883.
- Clifton, P. M. (2004). Effect of grape seed extract and quercetin on cardiovascular and endothelial parameters in high-risk subjects. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(5), 272.
- Crawford, C., Boyd, C., Avula, B., Wang, Y.H., Khan, I. A., and Deuster, P. A. (2020). A public health issue: dietary supplements promoted for brain health and cognitive performance. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26(4), 265-272.

- Crews, C., Hough, P., Godward, J., Brereton, P., Lees, M., Guiet, S., and Winkelmann, W. (2006). Quantitation of the main constituents of some authentic grape-seed oils of different origin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(17), 6261-6265.
- Çelik, H. (2018). Karadeniz bölgesinden selekte edilerek tescillenen yeni kokulu üzüm (*Vitis labrusca* L.) çeşit. *Bahçe*, 47(1), 299-309.
- Çelik, H., Çelik, S., Kunter, M.B., Söylemezoğlu, G., Boz, Y., Özer, C. ve Atak, A. (2005) Bağcılıkta Gelişme ve Üretim Hedefleri, VI. Türkiye Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi, Ankara.
- Çölkesen, A., Aydın, A., Işimer A., Orhan, İ. ve Şener, B. (2006). Comparative free radical scavenging capacity of the seed extracts obtained from the white and red grape berries used for wine-making in Turkey. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 177-185, 2006.
- Davis, P. H. (Ed.) (1972). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands*, Band 2, Edinburg: Edinburg University Press, 521-522.
- De Nisco, M., Manfra, M., Bolognese, A., Sofo, A., Scopa, A., Tenore, G. C., Pagano, F., Milite, C., Russo, M. T. (2013). Nutraceutical properties and polyphenolic profile of berry skin and wine of *Vitis vinifera* L. (cv. Aglianico). *Food Chemistry*, 140(4), 623-629.
- De Rosso, M., Panighel, A., Dalla Vedova, A., and Flamini, R. (2020). Elucidations on the structures of some putative flavonoids identified in postharvest withered grapes (*Vitis vinifera* L.) by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, 55(11), article no: e4639.
- Demiryürek, İ. (2006). *Vitis vinifera* L. Çekirdek Yağının Fitoterapide Değerlendirilmesi, Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Devi, S. and Singh, R. (2017). Evaluation of antioxidant and anti-hypercholesterolemic potential of *Vitis vinifera* leaves. *Food Science and Human Wellness*, 6(3), 131-136.
- Di Francesco, A., Zajc, J., Gunde-Cimerman, N., Aprea, E., Gasperi, F., Placi, N., Caruso F, and Baraldi, E. (2020). Bioactivity of volatile organic compounds by *Aureobasidium* species against gray mold of tomato and table grape. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 36(11), 1-11.
- Di Lorenzo, C., Sangiovanni, E., Fumagalli, M., Colombo, E., Frigerio, G., Colombo, F., and Dell'Agli, M. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory activity of raisins (*Vitis vinifera* L.) in human gastric epithelial cells: a comparative study. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1156.
- Doğan, F. (2013). *Peptitlerin Kütle Spektrometresindeki Parçalanmasına Metallerin Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- D'Onofrio, C., Matarese, F., and Cuzzola, A. (2017). Study of the terpene profile at harvest and during berry development of *Vitis vinifera* L. aromatic varieties Aleatico, Brachetto, Malvasia di Candia aromatica and Moscato bianco. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(9), 2898-2907.
- Dos Santos Freitas, L., Jacques, R. A., Richter, M. F., da Silva, A. L., and Caramão, E. B. (2008). Pressurized liquid extraction of vitamin E from Brazilian grape seed oil. *Journal of Chromatography A*, 1200(1), 80-83.
- Doshi, P., Adsule, P., Banerjee, K., and Oulkar, D. (2015). Phenolic compounds, antioxidant activity and insulinotropic effect of extracts prepared from grape (*Vitis vinifera* L.) byproducts. *Journal of Food Science and Technology*, 52(1), 181-190.
- Downing, L. E., Heidker, R. M., Caiozzi, G. C., Wong, B. S., Rodriguez, K., Del Rey, F., and Ricketts, M. L. (2015). A grape seed procyanidin extract ameliorates fructose-induced hypertriglyceridemia in rats *via* enhanced fecal bile acid and cholesterol excretion and inhibition of hepatic lipogenesis. *PLoS One*, 10(10), e0140267.
- Eker, Ö. (2015). *Ekşi Kara ve Gök Üzüm (Vitis vinifera L.) Çeşitlerinin Ampelografik Özellikleri*, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Elma, C. (2015). *Siirt Yöresinde Yetiştirilen Üzüm Çekirdeğinin Morfolojik, Biyokimyasal Ve Moleküler Karakterizasyonlarının Belirlenmesi*, Siirt Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Siirt.
- Emiliano, A. F., de Cavalho, L. C. R. M., Cordeiro, V. D. S. C., da Costa, C. A., de Oliveira, P. B. R., Queiroz, E. F., and Resende, A. C. (2011). Metabolic disorders and oxidative stress programming in offspring of rats fed a high-fat diet during lactation: effects of a *vinifera* grape skin (ACH09) extract. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 58(3), 319-328.
- Eryılmaz, E. (2004). *Vitis vinifera L. Bitkisi Üzerinde Farmakognozik araştırmalar*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Esparza, I., Cimminelli, M. J., Moler, J. A., Jiménez-Moreno, N., and Ancín-Azpilicueta, C. (2020). Stability of phenolic compounds in grape stem extracts. *Antioxidants (Basel)*, 9(8), article no: 720.
- Evans, M., Wilson, D., and Guthrie, N. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to evaluate the effect of whole grape extract on antioxidant status and lipid profile. *Journal of Functional Foods*, 7, 680-691.
- Fabbrocini, G., Staibano, S., De Rosa, G., Battimiello, V., Fardella, N., Ilardi, G., and Ayala, F. (2011). Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12(2), 133-141.
- Famiani, F., Moscatello, S., Ferradini, N., Gardi, T., Battistelli, A., and Walker, R. P. (2014). Occurrence of a number of enzymes involved in either gluconeogenesis or other

- processes in the pericarp of three cultivars of grape (*Vitis vinifera* L.) during development. *Plant Physiology and Biochemistry*, 84, 261-270.
- Favre, G., González-Neves, G., Piccardo, D., Gómez-Alonso, S., Pérez-Navarro, J., and Hermosín-Gutiérrez, I. (2018). New acylated flavonols identified in *Vitis vinifera* grapes and wines. *Food Research International*, 112, 98-107.
- Felicio, J. D., Santos, R. S., and Gonzalez, E. (2001). Chemical constituents from *Vitis vinifera* (Vitaceae). *Arquivos do Instituto Biológico*, 68(1), 47-50.
- Fernández-Iglesias, A., Pajuelo, D., Quesada, H., Díaz, S., Bladé, C., Arola, L., and Mulero, M. (2014). Grape seed proanthocyanidin extract improves the hepatic glutathione metabolism in obese Zucker rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(4), 727-737.
- Ferreira, V., Fernandes, F., Pinto-Carnide, O., Valentão, P., Falco, V., Martín, J. P., Ortiz, J. M., Arroyo-García, R., Andrade, P. B., and Castro, I. (2016). Identification of *Vitis vinifera* L. grape berry skin color mutants and polyphenolic profile. *Food Chemistry*, 194, 117-127.
- Flamini, R., Mattivi, F., De Rosso, M., Arapitsas, P., and Bavaresco, L. (2013). Advanced knowledge of three important classes of grape phenolics: anthocyanins, stilbenes and flavonols. *International Journal of Molecular Science*, 14(10), 19651-19669.
- Flamini, R. (2003). Mass spectrometry in grape and wine chemistry. Part I: polyphenols. *Mass Spectrometry Reviews*, 22(4), 218-250.
- Fraternale, D., Rudov, A., Prattichizzo, F., Olivieri, F., Ricci, D., Giacomini, E., and Albertini, M. C. (2016). Chemical composition and “*in vitro*” anti-inflammatory activity of *Vitis vinifera* L. (var. *sangiovese*) tendrils extract. *Journal of Functional Foods*, 20, 291-302.
- Gabaston, J., Cantos-Villar, E., Biais, B., Waffo-Teguo, P., Renouf, E., Corio-Costet, M. F., Richard, T., and Mérillon, J. M. (2017). Stilbenes from *Vitis vinifera* L. waste: a sustainable tool for controlling *Plasmopara viticola*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(13), 2711-2718.
- Gabetta, B., Fuzzati, N., Griffini, A., Lolla, E., Pace, R., Ruffilli, T., and Peterlongo, F. (2000). Characterization of proanthocyanidins from grape seeds. *Fitoterapia*, 71(2), 162-175.
- Galet, P. (1998). *Grape Varieties and Rootstock Varieties*. Oenoplurimedia sarl. Chaintré, France.
- Gambetta, J. M., Cozzolino, D., Bastian, S. E., and Jeffery, D. W. (2017). Exploring the effects of geographical origin on the chemical composition and quality grading of *Vitis vinifera* L. cv. Chardonnay grapes. *Molecules*, 22(2), 218.
- Garavaglia, J., Markoski, M. M., Oliveira, A., and Marcadenti, A. (2016). Grape seed oil compounds: biological and chemical actions for health. *Nutrition and Metabolic Insights*, 9(16), 59-64.

- Giribabu, N., Eswar Kumar, K., Swapna Rekha, S., Muniandy, S., and Salleh, N. (2015). *Vitis vinifera* (Muscat Variety) seed ethanolic extract preserves activity levels of enzymes and histology of the liver in adult male rats with diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, article no: 542026.
- Goh, K. P., Lee, H. Y., Lau, D. P., Supaat, W., Chan, Y. H., and Koh, A. F. Y. (2014). Effects of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus on skeletal muscle SIRT1 expression and energy expenditure. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 24(1), 2-13.
- Górnaś, P., Rudzińska, M., Grygier, A., and Lācis, G. (2019). Diversity of oil yield, fatty acids, tocopherols, tocotrienols, and sterols in the seeds of 19 interspecific grapes crosses. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(5), 2078-2087.
- Goufo, P., Singh, R. K., and Cortez, I. (2020). A reference list of phenolic compounds (including stilbenes) in grapevine (*Vitis vinifera* L.) roots, woods, canes, stems, and leaves. *Antioxidants*, 9(5), article no: 398.
- Gris, E. F., Mattivi, F., Ferreira, E. A., Vrhovsek, U., Filho, D. W., Pedrosa, R. C., and Bordignon-Luiz, M. T. (2011). Stilbenes and tyrosol as target compounds in the assessment of antioxidant and hypolipidemic activity of *Vitis vinifera* red wines from Southern Brazil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(14), 7954-7961.
- Guan, L., Wu, B., Hilbert, G., Li, S., Gomès, E., Delrot, S., and Dai, Z. (2017). Cluster shading modifies amino acids in grape (*Vitis vinifera* L.) berries in a genotype-and tissue-dependent manner. *Food Research International*, 98, 2-9.
- Guendez, R., Kallithraka, S., Makris, D. P., and Kefalas, P. (2005). An analytical survey of the polyphenols of seeds of varieties of grape (*Vitis vinifera*) cultivated in Greece: implications for exploitation as a source of value-added phytochemicals. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 16(1), 17-23.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M. ve Babaç, M.T. (Ed.) (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını: İstanbul.
- Gürbüz, M., (2020). İlk Türkçe tıp kitaplarına göre orta çağ Anadolu coğrafyasında asma (*Vitis vinifera* L.) bitkisinin kullanımı. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 44(7), 33-44.
- He, Z., Zhu, H., Xu, M., Zeng, M., Qin, F., and Chen, J. (2016). Complexation of bovine  $\beta$ -lactoglobulin with malvidin-3-O-glucoside and its effect on the stability of grape skin anthocyanin extracts. *Food Chemistry*, 209, 234-240.
- Hebash, K. A., Fadel, H. M., and Soliman, M. M. (1991). Volatile components of grape leaves. *Journal of Islamic Academy of Sciences*, 4(1), 26-28.

- Hemmati, A. A., Aghel, N., Rashidi, I., and Gholampur-Aghdami, A. (2011). Topical grape (*Vitis vinifera*) seed extract promotes repair of full thickness wound in rabbit. *International Wound Journal*, 8(5), 514-520.
- Hogan, S., Zhang, L., Li, J., Sun, S., Canning, C., and Zhou, K. (2010). Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 1-9.
- Horvath, G., Wessjohann, L., Bigirimana, J., Monica, H., Jansen, M., Guisez, Y., Caubergs, R., and Horemans, N. (2006). Accumulation of tocopherols and tocotrienols during seed development of grape (*Vitis vinifera* L. cv. Albert Lavallée). *Plant Physiology and Biochemistry*, 44(11-12), 724-731.
- Impei, S., Gismondi, A., Canuti, L., and Canini, A. (2015). Metabolic and biological profile of autochthonous *Vitis vinifera* L. ecotypes. *Food & Function*, 6(5), 1526-1538.
- Insanu, M., Karimah, H., Pramastya, H., and Fidrianny, I. (2021). Phytochemical compounds and pharmacological activities of *Vitis vinifera* L.: an updated review. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(5), 13829-13849.
- İnal, E.K. (2011). *Kırmızı Türk Şaraplarında Bulunan Resveratrolün Kromatografik Yöntemle Tayini*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- İnternet: [www.liberherbarum.com](http://www.liberherbarum.com) adresinden 20 Haziran 2021’de alınmıştır.
- İnternet: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm> adresinden 19 Haziran 2021’de alınmıştır.
- İnternet: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/grape-seed-extracts-market>.
- Jackson, R.S. (2008). *Wine Science Principles and Applications A volume in Food Science and Technology Book* (Third Edition). Academic Press.
- Jang, M. Cai, L. Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas C. F., Beecher, C. W., Fong, H. H., Frasnfort, N. R., Kinghorn, A. D., Mehta, R. G., Moon, R. C., and Pezzuto, J. M. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220.
- Jayaprakasha, G. K., Selvi, T., and Sakariah, K. K. (2003). Antibacterial and antioxidant activities of grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Research International*, 36(2), 117-122.
- Jeon, S. M., Lee, S. A., and Choi, M. S. (2014). Antiobesity and vasoprotective effects of resveratrol in apoE-deficient mice. *Journal of Medicinal Food*, 17(3), 310-316.
- Jia, Y., Burbidge, C. A., Sweetman, C., Schutz, E., Soole, K., Jenkins, C., Hancock, R.D., Bruning, J.B., Ford, C. M. (2019). An aldo-keto reductase with 2-keto-l-gulonate reductase activity functions in L-tartaric acid biosynthesis from vitamin C in *Vitis vinifera*. *Journal of Biological Chemistry*, 294(44), 15932-15946.

- Jiang, W., Wenlai, F. A. N., Yan, X. U., Guang'ao, Z. H. A. O., Jiming, L. I., and Ying, Y. (2007). Analysis of free terpenoids in *Vitis vinifera* using solvent assisted flavour evaporation and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Chinese Journal of Chromatography*, 25(6), 881-886.
- Ju, Y. L., Xu, G. Q., Yue, X. F., Zhao, X. F., Tu, T. Y., Zhang, J. X., and Fang, Y. L. (2018). Effects of regulated deficit irrigation on amino acid profiles and their derived volatile compounds in Cabernet Sauvignon (*Vitis vinifera* L.) grapes and wines. *Molecules*, 23(8), article no: 1983.
- Kaliora, A. C., Kountouri, A. M., and Karathanos, V. T. (2009). Antioxidant properties of raisins (*Vitis vinifera* L.). *Journal of Medicinal Food*, 12(6), 1302-1309.
- Kantsadi, A. L., Apostolou, A., Theofanous, S., Stravodimos, G. A., Kyriakis, E., Gorgogietas, V. A., and Leonidas, D. D. (2014). Biochemical and biological assessment of the inhibitory potency of extracts from vinification byproducts of *Vitis vinifera* extracts against glycogen phosphorylase. *Food and Chemical Toxicology*, 67, 35-43.
- Kapoor, L.D., PH. D., F.I.A.C., F.A.S.P. (1990). *Handbook of Ayurvedik Medicinal Plants*. CRC Press: Florida, 336.
- Kar, P., Laight, D., Rooprai, H. K., Shaw, K. M., and Cummings, M. (2009). Effects of grape seed extract in type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabetic Medicine*, 26(5), 526-531.
- Kataria, R., Khatkar, A. (2019). Resveratrol in various pockets: a review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(2), 116-122.
- Kayıran Demirci, S. (2019). Dioscorides'in De Materia Medica adlı eserindeki tıbbi bitkilerin doğu akdeniz bölgesi'ndeki güncel kullanımlarının araştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 9(2), 189-202.
- Kedzierska, M., Olas, B., Wachowicz, B., et al. (2011). Changes of platelet antioxidative enzymes during oxidative stress: the protective effect of polyphenol-rich extract from berries of *Aronia melanocarpa* and grape seeds. *Platelets*, 22(5), 385-389.
- Keller, M. (2015). *The Science of Grapevines: Anatomy and Physiology* (Second edition). London: Elsevier, Academic Press.
- Kennedy, D. O., Wightman, E. L., Reay, J. L., Lietz, G., Okello, E. J., Wilde, A., and Haskell, C. F. (2010). Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(6), 1590-1597.
- Khoshamad, R., Hassanpour, H., and Rahimi, A. (2020). Evaluation of phenolic compounds, antioxidant activities and antioxidant enzymes of wild grape peel and pulp. *Journal of Medicinal Plants and By-Product*, 9(1), 33-42.

- Kındır, Ö. (2010). *Siyah Üzüm Posasının Antioksidan Kaynağı Olarak Değerlendirilmesinde Proses Parametrelerinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kıyıcı, A., Okudan, N., Gökbel, H., and Belviranlı, M. (2010). The effect of grape seed extracts on serum paraoxonase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, 13(3), 725-728.
- Kim, H., Bartley, G. E., Arvik, T., Lipson, R., Nah, S. Y., Seo, K., and Yokoyama, W. (2014). Dietary supplementation of chardonnay grape seed flour reduces plasma cholesterol concentration, hepatic steatosis, and abdominal fat content in high-fat diet-induced obese hamsters. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(8), 1919-1925.
- Knop, F.K., Konings E., Timmers S., Schrauwen P., Holst, J.J., and Blaak, E. E., (2013). Thirty days of resveratrol supplementation does not affect postprandial incretin hormone responses, but suppresses postprandial glucagon in obese subjects. *Diabetic Medicine*, 30(10), 1214–1218.
- Kosović, E., Topiař, M., Cuřínová, P., and Sajfrtová, M. (2020). Stability testing of resveratrol and viniferin obtained from *Vitis vinifera* L. by various extraction methods considering the industrial viewpoint. *Scientific Reports*, 10(1), 1-9.
- Koşar, M., Küpeli, E., Malyer, H., Uylaşer, V., Türkben, C. ve Başer, K. H. C. (2007). Effect of brining on biological activity of leaves of *Vitis vinifera* L. (Cv. Sultani Cekirdeksiz) from Turkey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(11), 4596-4603.
- Koushki, M., Amiri-Dashatan, N., Ahmadi, N., Abbaszadeh, H. A., and Rezaei-Tavirani, M. (2018). Resveratrol: a miraculous natural compound for diseases treatment. *Food Science & Nutrition*, 6(8), 2473-2490.
- Kumar, A. K. and Vijayalakshmi, K. (2015). Protective effect of *Punica granatum* peel and *Vitis vinifera* seeds on DEN-induced oxidative stress and hepatocellular damage in rats. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(1), 410-420.
- Kwak, S. C., Cheon, Y. H., Lee, C. H., Jun, H. Y., Yoon, K. H., Lee, M. S., and Kim, J. Y. (2020). Grape seed proanthocyanidin extract prevents bone loss via regulation of osteoclast differentiation, apoptosis, and proliferation. *Nutrients*, 12(10), 3164.
- Lakshmi, B. V. S., Sudhakar, M., and Aparna, M. (2013). Protective potential of black grapes against lead induced oxidative stress in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35(3), 361-368.
- Lantto, T. A., Dorman, H. D., Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., Makarov, V. G., Tikhonov, V. P., and Raasmaja, A. (2009). Chemical composition, antioxidative activity and cell viability effects of a Siberian pine (*Pinus sibirica* Du Tour) extract. *Food Chemistry*, 112(4), 936-943.
- Leone, A., Longo, C., Gerardi, C., and Trosko, J. E. (2019). Pro-apoptotic effect of grape seed extract on MCF-7 involves transient increase of gap junction intercellular

- communication and Cx43 up-regulation: a mechanism of chemoprevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3244.
- Li, F. X., Li, F. H., Yang, Y. X., Ran, Y. I. N., and Jian, M. I. N. G. (2019). Comparison of phenolic profiles and antioxidant activities in skins and pulps of eleven grape cultivars (*Vitis vinifera* L.). *Journal of Integrative Agriculture*, 18(5), 1148-1158.
- Li, T. L., Spiteller, D., and Spencer, J. B. (2009). Identification of a pentaketide stilbene produced by a type III polyketide synthase from *Pinus sylvestris* and characterisation of free coenzyme A intermediates. *ChemBioChem*, 10(5), 896-901.
- Liang, Y., Tian, W., and Ma, X. (2013). Inhibitory effects of grape skin extract and resveratrol on fatty acid synthase. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 1-8.
- Lin, K. N., Zhao, W., Huang, S. Y., and Li, H. (2021). Grape seed proanthocyanidin extract induces apoptosis of HL-60/ADR cells via the Bax/Bcl-2 caspase-3/9 signaling pathway. *Translational Cancer Research* (in press).
- Lin, S. C., Ho, C. T., Chuo, W. H., Li, S., Wang, T. T., and Lin, C. C. (2017). Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1-10.
- Lin, Y. S., Chen, H. J., Huang, J. P., Lee, P. C., Tsai, C. R., Hsu, T. F., and Huang, W. Y. (2017). Kinetics of tyrosinase inhibitory activity using *Vitis vinifera* leaf extracts. *BioMed Research International*, 2017, article no: 5232680.
- Lluís, L., Muñoz, M., Nogués, M. R., Sánchez-Martos, V., Romeu, M., Giralt, M., and Solà, R. (2011). Toxicology evaluation of a procyanidin-rich extract from grape skins and seeds. *Food and Chemical Toxicology*, 49(6), 1450-1454.
- Lockwood, G. B. (2011). The quality of commercially available nutraceutical supplements and food sources. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(1), 3-10.
- Loupit, G., Prigent, S., Franc, C., De Revel, G., Richard, T., Cookson, S. J., and Fonayet, J. V. (2020). Polyphenol profiles of just pruned grapevine canes from wild *Vitis* accessions and *Vitis vinifera* cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(47), 13397-13407.
- Ma, Z. F., and Zhang, H. (2017). Phytochemical constituents, health benefits, and industrial applications of grape seeds: a mini-review. *Antioxidants*, 6(3), article no: 71.
- Macedo, R. C. S., Vieira, A., Marin, D. P., Otton, R. (2015). Effects of chronic resveratrol supplementation in military firefighters undergo a physical fitness test – a placebo-controlled, double blind study. *Chemico-Biological Interactions*, 227, 89-95.
- Maia, M., Ferreira, A. E., Laureano, G., Marques, A. P., Torres, V. M., Silva, A. B., Matos, A.R., Cordeiro, C., Figueiredo, A., and Silva, M. S. (2019). *Vitis vinifera* 'Pinot noir' leaves as a source of bioactive nutraceutical compounds. *Food & Function*, 10(7), 3822-3827.

- Manela, N., Oliva, M., Ovadia, R., Sikron-Persi, N., Ayenew, B., Fait, A., Galili, G., Perl, A., Weiss, D., and Oren-Shamir, M. (2015). Phenylalanine and tyrosine levels are rate-limiting factors in production of health promoting metabolites in *Vitis vinifera* cv. Gamay Red cell suspension. *Frontiers in Plant Science*, 6, article no: 538.
- Manfra, M., Nisco, M. D., Bolognese, A., Nuzzo, V., Sofo, A., Scopa, A., Santi, L., Tenore, G.C., and Novellino, E. (2011). Anthocyanin composition and extractability in berry skin and wine of *Vitis vinifera* L. cv. Aglianico. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(15), 2749-2755.
- Mao, J., Li, W., Mi, B., Dawuda, M. M., Calderón-Urrea, A., Ma, Z., Zhang Y., and Chen, B. (2017). Different exogenous sugars affect the hormone signal pathway and sugar metabolism in “Red Globe” (*Vitis vinifera* L.) plantlets grown *in vitro* as shown by transcriptomic analysis. *Planta*, 246(3), 537-552.
- Mao, J. T., Xue, B., Fan, S., Neis, P., Qualls, C., Massie, L., and Fiehn, O. (2021). Leucoselect phytosome modulates serum eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and prostaglandin E<sub>3</sub> in a phase I lung cancer chemoprevention study. *Cancer Prevention Research*, 14(6), 619-626.
- Margină, D., Olaru, O. T., Ilie, M., Grădinaru, D., Guțu, C., Voicu, S., Dinischiotu, A., Spandidos, D.A., and Tsatsakis, A. M. (2015). Assessment of the potential health benefits of certain total extracts from *Vitis vinifera*, *Aesculus hyppocastanum* and *Curcuma longa*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(5), 1681-1688.
- McGovern, P. (2003). *Ancient Wine: The Search for the Origins of Viniculture*. Princeton; Oxford: Princeton University Press.
- Méndez-Del Villar, M., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K.G., and Lizárraga-Valdez, R. (2014). Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(10), 497-501.
- Meng, N., Yan, G. L., Zhang, D., Li, X. Y., Duan, C. Q., and Pan, Q. H. (2019). Characterization of two *Vitis vinifera* carotenoid cleavage dioxygenases by heterologous expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Biology Reports*, 46(6), 6311-6323.
- Micheli, L., Mattoli, L., Maidecchi, A., Pacini, A., Ghelardini, C., and Mannelli, L. D. C. (2018). Effect of *Vitis vinifera* hydroalcoholic extract against oxaliplatin neurotoxicity: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Scientific Reports*, 8(1), 1-14.
- Moldovan, M. L., Carpa, R., Fizeșan, I., Vlase, L., Bogdan, C., Iurian, S. M., and Pop, A. (2020). Phytochemical profile and biological activities of tendrils and leaves extracts from a variety of *Vitis vinifera* L. *Antioxidants*, 9(5), article no: 373.
- de Ávila, M. E. M., Alarcón, M. V., Uriarte, D., Mancha, L. A., Moreno, D., and Francisco-Morcillo, J. (2019). Histochemical and immunohistochemical analysis of enzymes involved in phenolic metabolism during berry development in *Vitis vinifera* L. *Protoplasma*, 256(1), 25-38.

- Montagut, G., Bladé, C., Blay, M., Fernández-Larrea J, Pujadas G, Salvadó MJ, Arola L, Pinent M, and Ardévol A. (2010). Effects of a grape seed procyanidin extract (GSPE) on insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(10), 961-967.
- Montero, L., Herrero, M., Prodanov, M., Ibáñez, E., and Cifuentes, A. (2013). Characterization of grape seed procyanidins by comprehensive two-dimensional hydrophilic interaction× reversed phase liquid chromatography coupled to diode array detection and tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(13), 4627-4638.
- Movahed, A., Nabipour, I., Lieben Louis, X., Thandapilly, S. J., Yu, L., Kalantarhormozi, M., and Netticadan, T. (2013). Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, article no: 851267.
- Moyano-Mendez, J. R., Fabbrocini, G., De Stefano, D., Mazzella, C., Mayol, L., Scognamiglio, I., and De Rosa, G. (2014). Enhanced antioxidant effect of *trans*-resveratrol: potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(10), 1300-1307.
- Mukherjee, S., Das, S. K., Vasudevan, D. M., (2012). Dietary grapes (*Vitis vinifera*) feeding attenuates ethanol-induced oxidative stress in blood and modulates immune functions in mice. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 49(5), 379-385.
- Mureşan, A., Alb, C., Suciu, S., Clichici, S., Filip, A., Login, C., Decea, N., and Mocan, T. (2010). Studies on antioxidant effects of the red grapes seed extract from *Vitis vinifera*, Burgund Mare, Reaş in pregnant rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 97(2), 240-246.
- Muschiatti, L., Redko, F., and Ulloa, J. (2020). Adulterants in selected dietary supplements and their detection methods. *Drug Testing and Analysis*, 12(7), 861-886.
- Mutlu, G. E. (2016). *Tip II Diyabetik Ratlarda Vitis vinifera L. Ekstraktının B-Katenin Geninin İfadesi Üzerine Etkisi*, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Nassiri-Asl, M., and Hosseinzadeh, H. (2009). Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (grape) and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research*, 23(9), 1197-1204.
- Nassiri-Asl, M. and Hosseinzadeh, H. (2016). Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive constituents: an update. *Phytotherapy Research*, 30(9), 1392-1403.
- Natella, F., Belelli, F., Gentili, V., Ursini, F., and Scaccini, C. (2002). Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(26), 7720-7725.
- Nelson, K., Lyles, J. T., Li, T., Saitta, A., Addie-Noye, E., Tyler, P., and Quave, C. L. (2016). Anti-acne activity of Italian medicinal plants used for skin infection. *Frontiers in Pharmacology*, 7, article no: 425.

- Nguyen, A. V., Martinez, M., Stamos, M. J., Moyer, M. P., Planutis, K., Hope, C., Holcombe, R. F. (2009). Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Management and Research*, 1, article no: 25.
- Niknami, E., Sajjadi, S. E., Talebi, A., and Minaiyan, M. (2020). Protective effect of *Vitis vinifera* (black grape) seed extract and oil on acetic acid-induced colitis in rats. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(1), 102.
- Orhan, D. D., Orhan, N., Özçelik, B. ve Ergun, F. (2009). Biological activities of *Vitis vinifera* L. leaves. *Turkish Journal of Biology*, 33(1), 341-348.
- Orhan, N., Aslan, M., Orhan, D. D., Ergun, F. ve Yeşilada, E. (2006). *In vivo* assessment of antidiabetic and antioxidant activities of grapevine leaves (*Vitis vinifera*) in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(2), 280-286.
- Ostberg-Potthoff, J. J., Berger, K., Richling, E., and Winterhalter, P. (2019). Activity-guided fractionation of red fruit extracts for the identification of compounds influencing glucose metabolism. *Nutrients*, 11(5), article no: 1166.
- Ou, C., Du, X., Shellie, K., Ross, C., and Qian, M. C. (2010). Volatile compounds and sensory attributes of wine from cv. Merlot (*Vitis vinifera* L.) grown under differential levels of water deficit with or without a kaolin-based, foliar reflectant particle film. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(24), 12890-12898.
- Oyaizu, M. (1986). Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, 44(6), 307-315.
- Özcan, M. M., Ünver, A., Gümüş, T. ve Akin, A. (2012). Characteristics of grape seed and oil from nine Turkish cultivars. *Natural Product Research*, 26(21), 2024-2029.
- Pawlus, A. D., Sahli, R., Bisson, J., Rivière, C., Delaunay, J. C., Richard, T., Gomès, E., Bordenave, L., Waffo-Téguo, P., and Mérillon, J. M. (2013). Stilbenoid profiles of canes from *Vitis* and *Muscadinia* species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(3), 501-511.
- Peng, N., Clark, J. T., Prasain, J., Kim, H., White, C. R., and Wyss, J. M. (2005). Antihypertensive and cognitive effects of grape polyphenols in estrogen-depleted, female, spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(3), R771-R775.
- Pensec, F., Szakiel, A., Pączkowski, C., Woźniak, A., Grabarczyk, M., Bertsch, C., Fischer, M.J., and Chong, J. (2016). Characterization of triterpenoid profiles and triterpene synthase expression in the leaves of eight *Vitis vinifera* cultivars grown in the Upper Rhine Valley. *Journal of Plant Research*, 129(3), 499-512.

- Pérez-Navarro, J., Hermosín-Gutiérrez, I., Gómez-Alonso, S., Kurt-Celebi, A., Çolak, N., Akpınar, E., Hayirlioglu-Ayaz, S., and Ayaz, F. A. (2021). *Vitis vinifera* Turkish novel table grape 'Karaerik'. Part II: Non-anthocyanin phenolic composition and antioxidant capacity. *Journal of the Science of Food and Agriculture* (in press).
- Pérez-Navarro, J., Izquierdo-Cañas, P. M., Mena-Morales, A., Martínez-Gascueña, J., Chacón-Vozmediano, J. L., García-Romero, E., Hermosín-Gutiérrez, I., and Gómez-Alonso, S. (2019). Phenolic compounds profile of different berry parts from novel *Vitis vinifera* L. red grape genotypes and Tempranillo using HPLC-DAD-ESI-MS/MS: A varietal differentiation tool. *Food Chemistry*, 295, 350-360.
- Petretto, G. L., Mercenaro, L., Urgeghe, P. P., Fadda, C., Valentoni, A., Del Caro, A. (2021). Grape and wine composition in *Vitis vinifera* L. cv. Cannonau explored by GC-MS and sensory analysis. *Foods*, 10(1), article no: 101.
- Pirinçcioğlu, M., Kızıl, G., Kızıl, M., Özdemir, G., Kanay, Z. ve Ketani, M. A. (2012). Protective effect of Öküzgözü (*Vitis vinifera* L. cv.) grape juice against carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats. *Food & Function*, 3(6), 668-673.
- Pourghassem-Gargari, B., Abedini, S., Babaei, H., Aliasgarzadeh, A., and Pourabdollahi, P. (2011). Effect of supplementation with grape seed (*Vitis vinifera*) extract on antioxidant status and lipid peroxidation in patient with type diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(10), 2029-2034.
- Ramos, M. J., Coito, J. L., Faísca-Silva, D., Cunha, J., Costa, M. M. R., Amâncio, S., Rocheta, M. (2020). Portuguese wild grapevine genome re-sequencing (*Vitis vinifera* sylvestris). *Scientific Reports*, 10(1), 1-15.
- Rapaka, D., Bitra, V. R., Vishala, T. C., and Akula, A. (2019). *Vitis vinifera* acts as anti-Alzheimer's agent by modulating biochemical parameters implicated in cognition and memory. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 10(4), 241-247.
- Ravo, V., Calvanese, M. G., Di Franco, R., Crisci, V., Murino, P., Manzo, R., and Muto, P. (2011). Prevention of cutaneous damages induced by radiotherapy in breast cancer: an institutional experience. *Tumori Journal*, 97(6), 732-736.
- Reis, G. M., Faccin, H., Viana, C., Rosa, M. B. D., and de Carvalho, L. M. (2016). *Vitis vinifera* L. cv. Pinot noir pomace and lees as potential sources of bioactive compounds. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 67(7), 789-796.
- Rossi, D., Guerrini, A., Bruni, R., Brognara, E., Borgatti, M., Gambari, R., and Sacchetti, G. (2012). Trans-resveratrol in nutraceuticals: issues in retail quality and effectiveness. *Molecules*, 17(10), 12393-12405.
- Rossouw, G. C., Orchard, B. A., Šuklje, K., Smith, J. P., Barril, C., Deloire, A., and Holzapfel, B. P. (2017). *Vitis vinifera* root and leaf metabolic composition during fruit maturation: implications of defoliation. *Physiologia Plantarum*, 161(4), 434-450.

- Ruan, Y., Jin, Q., Zeng, J., Ren, F., Xie, Z., Ji, K. and Li, L. (2020). Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates cardiac remodelling after myocardial infarction through PI3K/AKT pathway in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 11, article no: 2040.
- Rubio, M., Alvarez-Orti, M., Alvarruiz, A., Fernandez, E., and Pardo, J. E. (2009). Characterization of oil obtained from grape seeds collected during berry development. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(7), 2812-2815.
- Rustioni, L., Fracassetti, D., Prinsi, B., Geuna, F., Ancelotti, A., Fauda, V., Tirelli, A., Espen, L., and Failla, O. (2020). Oxidations in white grape (*Vitis vinifera* L.) skins: comparison between ripening process and photooxidative sunburn symptoms. *Plant Physiology and Biochemistry*, 150, 270-278.
- Saada, H. N., Said, U. Z., Meky, N. H. and Azime, A. S. A. E. (2009). Grape seed extract *Vitis vinifera* protects against radiation-induced oxidative damage and metabolic disorders in rats. *Phytotherapy Research*, 23(3), 434-438.
- Sabir, A., Ünver, A., and Kara, Z. (2012). The fatty acid and tocopherol constituents of the seed oil extracted from 21 grape varieties (*Vitis* spp.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(9), 1982-1987.
- Sáez, V., Pastene, E., Vergara, C., Mardones, C., Hermosín-Gutiérrez, I., Gómez-Alonso, S., Gómez, M.V., Theoduloz, C., Riquelme, S., and von Baer, D. (2018). Oligostilbenoids in *Vitis vinifera* L. Pinot Noir grape cane extract: Isolation, characterization, *in vitro* antioxidant capacity and anti-proliferative effect on cancer cells. *Food Chemistry*, 265, 101-110.
- Safaei, N., Babaei, H., Azarfarin, R., Jodati, A. R., Yaghoubi, A., and Sheikhalizadeh, M. A. (2017). Comparative effect of grape seed extract (*Vitis vinifera*) and ascorbic acid in oxidative stress induced by on-pump coronary artery bypass surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 20(1), 45.
- Saldanha, J. F., Leal, V. O., Rizzetto, F., Grimmer, G. H., Ribeiro-Alves, M., Daleprane, J. B., and Mafra, D. (2016). Effects of resveratrol supplementation in Nrf2 and NF- $\kappa$ B expressions in nondialyzed chronic kidney disease patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Journal of Renal Nutrition*, 26(6), 401-406.
- Sales, J. M., and Resurreccion, A. V. (2014). Resveratrol in peanuts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(6), 734-770.
- Sánchez-Quesada, C., López-Biedma, A., and Gaforio, J. J. (2015). Oleanolic acid, a compound present in grapes and olives, protects against genotoxicity in human mammary epithelial cells. *Molecules*, 20(8), 13670-13688.
- Sangiovanni, E., Di Lorenzo, C., Piazza, S., Manzoni, Y., Brunelli, C., Fumagalli, M., and Dell'Agli, M. (2019). *Vitis vinifera* L. leaf extract inhibits *in vitro* mediators of inflammation and oxidative stress involved in inflammatory-based skin diseases. *Antioxidants*, 8(5), article no: 134.

- Sano, A., Uchida, R., Saito, M., Shioya, N., Komori, Y., Tho, Y., and Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 53(2), 174-182.
- Schlesier, K., Harwat, M., Bohm, V., and Bitsch, R. (2002). Assessment of antioxidant activity by using different *in vitro* methods. *Free Radical Research*, 36(2), 177-187.
- Schulz, V., Hänsel, R., Blumenthal, M., and Tyler, V.E. (2004). *Rational Phytotherapy*. Germany: Springer.
- Serra, A., Bladé, C., Arola, L., Macia, A. and Motilva, M. J. (2013). Flavanol metabolites distribute in visceral adipose depots after a long-term intake of grape seed proanthocyanidin extract in rats. *British Journal of Nutrition*, 110(8), 1411-1420.
- Shanmuganayagam, D., Beahm, M. R., Kuhns, M. A., Krueger, C. G., Reed, J. D., and Folts, J. D. (2012). Differential effects of grape (*Vitis vinifera*) skin polyphenolics on human platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(23), 5787-5794.
- Shanmuganayagam, D., Beahm, M. R., Osman, H. E., Krueger, C. G., Reed, J. D., and Folts, J. D. (2002). Grape seed and grape skin extracts elicit a greater antiplatelet effect when used in combination than when used individually in dogs and humans. *The Journal of Nutrition*, 132(12), 3592-3598.
- Sharif, A., Akhtar, N., Khan, M. S., Menaa, A., Menaa, B., Khan, B. A., and Menaa, F. (2015). Formulation and evaluation on human skin of a water-in-oil emulsion containing Muscat Hamburg black grape seed extract. *International Journal of Cosmetic Science*, 37(2), 253-258.
- Sharifi-Rad, J., Miri, A., Sharifi-Rad, M., Sharifi-Rad, M., Hoseini-Alfatemi, S. M., Yazdanpanah, E. (2014). Antifungal and antibacterial properties of grapevine (*Vitis vinifera* L.) leaves methanolic extract from Iran - *in vitro* study. *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences*, 14(11), 1312-1316.
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J. E., and Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds- biochemistry and functionality. *Journal of Medicinal Food*, 6(4), 291-299.
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J. E., and Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds- biochemistry and functionality. *Journal of Medicinal Food*, 6(4), 291-299.
- Siddiqui, R. A. and Moghadasian, M. H. (2020). Nutraceuticals and nutrition supplements: challenges and opportunities. *Nutrients*, 12(6), article no: 1593.
- Simonetti, G., Palocci, C., Valletta, A., Kolesova, O., Chronopoulou, L., Donati, L., Di Nitto, A., Brasili, E., Tomai, P., Gentili, A., and Pasqua, G. Anti-*Candida* biofilm activity of pterostilbene or crude extract from nonfermented grape pomace entrapped in biopolymeric nanoparticles. *Molecules*, 2019, article no: 24.

- Siva, B., Edirisinghe, I., Randolph, J., Steinberg, F., and Kappagoda, T. (2006). Effect of a polyphenolics extracts of grape seeds (GSE) on blood pressure (BP) in patients with the metabolic syndrome (MetS). *FASEB Journal*, 20, article no: A305.
- Sivaprakasapillai, B., Edirisinghe, I., Randolph, J., Steinberg, F., and Kappagoda, T. (2009). Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*, 58(12), 1743-1746.
- Soares de Moura, R., da Costa, G. F., Moreira, A. S. B., Queiroz, E. F., Moreira, D. D. C., Garcia-Souza, E. P., and Teixeira, M. T. (2012). *Vitis vinifera* L. grape skin extract activates the insulin-signalling cascade and reduces hyperglycaemia in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(2), 268-276.
- Spranger, I., Sun, B., Mateus, A. M., de Freitas, V. and Ricardo-da-Silva, J. M. (2008). Chemical characterization and antioxidant activities of oligomeric and polymeric procyanidin fractions from grape seeds. *Food Chemistry*, 108(2), 519-532.
- Subbiah, U. and Raghunathan, M. (2008). Chemoprotective action of resveratrol and genistein from apoptosis induced in human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 25(4), 425-434.
- Sun, B. and Spranger, M. I. (2005). Quantitative extraction and analysis of grape and wine proanthocyanidins and stilbenes. *Ciência e Técnica Vitivinícola*, 20(2), 59-89.
- Takaoka, M. (1939). Resveratrol, a new phenolic compound from *Veratrum grandiflorum*. *Journal of Chemical Society of Japan*, 60, 1090–1100.
- Tangolar, S. G., Özoğul, Y., Tangolar, S., and Torun, A. (2009). Evaluation of fatty acid profiles and mineral content of grape seed oil of some grape genotypes. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 60(1), 32-39.
- Tanker, N., Koyuncu, M. ve Coşkun, M. (2004). *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 88, 269-270.
- Tenore, G. C., Manfra, M., Stiuso, P., Coppola, L., Russo, M., Gomez Monterrey, I. M., and Campiglia, P. (2012). Antioxidant profile and *in vitro* cardiac radical-scavenging versus pro-oxidant effects of commercial red grape juices (*Vitis vinifera* L. cv. Aglianico N.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(38), 9680-9687.
- Tian, B., and Liu, J. (2020). Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1392-1404.
- Tkacz, K., Wojdyło, A., Nowicka, P., Turkiewicz, I., and Golis, T. (2019). Characterization *in vitro* potency of biological active fractions of seeds, skins and flesh from selected *Vitis vinifera* L. cultivars and interspecific hybrids. *Journal of Functional Foods*, 56, 353-363.

- Torregrosa, L., Viallet, S., Adivèze, A., Iocco-Corena, P., and Thomas, M. R. (2015). Grapevine (*Vitis vinifera* L.). *Methods in Molecular Biology*, 1224, 177-194.
- Tříska, J., Vrchotová, N., Balík, J., Soral, I., and Sotolář, R. (2017). Variability in the content of *trans*-resveratrol, *trans*- $\epsilon$ -viniferin and  $r^2$ -viniferin in grape cane of seven *Vitis vinifera* L. varieties during a three-year study. *Molecules*, 22(6), article no: 928.
- Tutino, V., De Nunzio, V., Milella, R. A., Gasparro, M., Cisternino, A. M., Gigante, I., and Notarnicola, M. (2021). Impact of fresh table grape intake on circulating microRNAs levels in healthy subjects: a significant modulation of gastrointestinal cancer-related pathways. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2021, article no: 2100428.
- Tuzlacı, E. (2011). *Türkiye Bitkileri Sözlüğü* (2. Baskı), Alfa yayınları: İstanbul.
- Uzun, M. (2019). *Farklı Su Stresi Seviyelerinin Organik Ve Konvansiyonel Olarak Yetiştirilen Cabernet-Sauvignon (Vitis vinifera L.) Üzüm Çeşidinde Tane Heterojenitesi ve Bileşimine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Vigna, G. B., Costantini, F., Aldini, G., Carini, M., Catapano, A., Schena, F., Tangerini A, Zanca R, Bombardelli E, Morazzoni P, Mezzetti A, Fellin R, Facino RM. (2014). The effect of grape seed extract on estrogen levels of postmenopausal women: a pilot study. *Journal of Dietary Supplements*, 11(2), 184-197.
- Wallis, C. M. (2020). Grapevine (*Vitis* spp.) rootstock stilbenoid associations with host resistance to and induction by root knot nematodes, *Meloidogyne incognita*. *BMC Research Notes*, 13(1), 1-7.
- WatreLOT, A. A. and Norton, E. L. (2020). Chemistry and reactivity of tannins in *Vitis* spp.: a review. *Molecules*, 25(9), article no: 2110.
- Wei-Da, L., Jie, Q., Gai-xia, Z., Liang-yi, Q., Xin-bing, W., and Hai-qing, G. (2012). Quantitative mitochondrial proteomics study on protective mechanism of grape seed proanthocyanidin extracts against ischemia/reperfusion heart injury in rat. *Chemical Research in Chinese Universities*, 28(6), 1035-1040.
- Wen, X., Zhu, M., Hu, R., Zhao, J., Chen, Z., Li, J., and Ni, Y. (2016). Characterisation of seed oils from different grape cultivars grown in China. *Journal of Food Science and Technology*, 53(7), 3129-3136.
- Woo, H., Kim, J. W., Han, K.M., Lee, J. H., Hwang, I. S., Lee, J. H., Kim, J., Kweon, S. J., Cho, S., Chae, K. R., Han, S. Y., and Kim, J. (2013). Simultaneous analysis of 17 diuretics in dietary supplements by HPLC and LC-MS/MS. *Food Additive and Contamination Part A: Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment*, 30(2), 209-217.
- Wu, C. C., Huang, Y. S., Chen, J. S., Huang, C. F., Su, S. L., Lu, K. C., and Sytwu, H. K. (2015). Resveratrol ameliorates renal damage, increases expression of heme oxygenase-1, and has anti-complement, anti-oxidative, and anti-apoptotic effects in a murine model of membranous nephropathy. *PLoS One*, 10(5), e0125726.

- Xie, H.C., Han, H.P., Chen, Z., and He, J.P. (2014). A study on the effect of resveratrol on lipid metabolism in hyperlipidemic mice. *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*, 11(1), 209-212.
- Yamakoshi, J., Kataoka, S., Koga, T., and Ariga, T. (1999). Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 142(1), 139-149.
- Yaman, R. Ü., Adıgüzel, B., Yücel, U., Çetinkaya, N., Yıldırım, H. K., Korel, F. ve Çetinkaya, N., (2012). "Farklı bölgelerde yetişen Boğazkere ve öküzgözü üzümlerinden üretilen kırmızı şarapların resveratrol düzeyleri üzerine, bağda uygulanan bazı işlemler ile bölge farklılığı etkisinin araştırılması ve bu şarapların aroma profillerinin elektronik burun ile belirlenmesi" Proje Kesin Raporu, İzmir.
- Yang, Y., Jin, G. J., Wang, X. J., Kong, C. L., Liu, J., and Tao, Y. S. (2019). Chemical profiles and aroma contribution of terpene compounds in Meili (*Vitis vinifera* L.) grape and wine. *Food Chemistry*, 284, 155-161.
- Yıldırım, V. R. (2002). *Dioskorides'in Materia Medica'sı ve Türk-İslam Tababeti*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yoo, M. A., Chung, H. K., Kang, M. H. (2004). Evaluation of physicochemical properties in different cultivar grape seed waste. *Food Science and Biotechnology*, 13(1), 26-29.
- Young, P. R., Lashbrooke, J., Alexandersson, E., Jacobson, D., Moser, C., Velasco, R., and Vivier, M. A. (2012). The genes and enzymes of the carotenoid biosynthetic pathway in *Vitis vinifera* L. *BMC Genomics*, 13, article no: 243.
- Yu, H., Hu, Q., Sun, J., Feng, R., Zhang, S., Zhang, J., Mao, X., and Ji, S. (2018). Qualitative analysis of illegally adulterated sildenafil and related compounds in dietary supplements by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Se Pu*, 36(10), 1005-1017.
- Yue, X., Ren, R., Ma, X., Fang, Y., Zhang, Z., and Ju, Y. (2020). Dynamic changes in monoterpene accumulation and biosynthesis during grape ripening in three *Vitis vinifera* L. cultivars. *Food Research International*, 137, 109736.
- Zdunić, G., Gođevac, D., Šavikin, K., Krivokuća, D., Mihailović, M., Pržić, Z., and Marković, N. (2019). Grape seed polyphenols and fatty acids of autochthonous prokupac vine variety from Serbia. *Chemistry & Biodiversity*, 16(7), article no: e1900053.
- Zeghad, N., Ahmed, E., Belkhiri, A., Vander Heyden, Y., and Demeyer, K. (2019). Antioxidant activity of *Vitis vinifera*, *Punica granatum*, *Citrus aurantium* and *Opuntia ficus indica* fruits cultivated in Algeria. *Heliyon*, 5(4), article no: e01575.
- Zern, T. L., Wood, R. J., Greene, C., West, K. L., Liu, Y., Aggarwal, D., and Fernandez, M. L. (2005). Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre-and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *The Journal of Nutrition*, 135(8), 1911-1917.

- Zga, N., Papastamoulis, Y., Toribio, A., Richard, T., Delaunay, J. C., Jeandet, P., Renault, J.H, Monti, J.P., Mérillon, J.M., and Waffo-Téguo, P. (2009). Preparative purification of antiamyloidogenic stilbenoids from *Vitis vinifera* (Chardonnay) stems by centrifugal partition chromatography. *Journal of Chromatography B*, 877(10), 1000-1004.
- Zhang, L., Wang, Z., and Zhang, W. (2013). Determination of caftaric acid, *p*-coumaric acid and ferulic acid in grape juice, peel and seeds by ultra-high performance liquid chromatography-tandem quadrupole mass spectrometry. *Se Pu*, 31(2), 122-126.
- Zhang, H., Shih, A., Rinna, A., and Forman, H. J. (2011). Exacerbation of tobacco smoke mediated apoptosis by resveratrol: an unexpected consequence of its antioxidant action. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43(7), 1059-1064.
- Zhou, Y., Massonnet, M., Sanjak, J. S., Cantu, D., and Gaut, B. S. (2017). Evolutionary genomics of grape (*Vitis vinifera* ssp. *vinifera*) domestication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(44), 11715-11720.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ŞAHAN ÖZDEMİR, Duygu  
Uyruğu : T.C.

| Eğitim Derecesi | Eğitim Birimi                                                           | Mezuniyet tarihi |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Uzmanlık        | Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi<br>Fitofarmasi Uzmanlık Programı | 2021             |
| Lisans          | Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi                               | 2017             |
| Lise            | Afşin Anadolu Öğretmen Lisesi                                           | 2012             |

| İş Deneyimi, Yıl | Yer                                                             | Görev                  |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------|
| 2018-2021        | Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi<br>Fitofarmasi Bilim Dalı | Araştırma<br>Görevlisi |

### Yabancı Dil

İngilizce, Almanca

### Yayınlar

Şahan, D., Küçükboyacı, N. Evaluation of side effect and drug interaction of herbal medicinal products containing *Passiflora incarnata*. 2<sup>th</sup> International Traditional and Complementary Medicine Congress, 24-27 Nisan 2019, İstanbul.

Şahan, D., Küçükboyacı, N. Asteraceae familyası bitkilerinin kullanımı ile görülen alerjik kontakt dermatit vakaları. 2. Fitovizyon Doğal Yaşam ve Sağlık Ürünleri - Fitoterapi, Apiterapi, Aromaterapi ve Kozmetikte Yenilikler Kongresi. 23-25 Kasım 2018, İstanbul.

Orhan, İ.E., Uludağ, O., Süntar, İ., Şahan, D., Bulut, S., Mancak Karakuş, M., Türkcanoğlu, G.E. Eczacılar için COVID-19 Rehberi. TEİS & Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 2020.

Şahan, D., İlhan, M.N. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ve halk sağlığı açısından değerlendirilmesi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 12-19.

Küçükboyacı, N., Şahan, D. Asteraceae familyası bitkileri ile görülen alerjik kontakt dermatit. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 9(1), 1-10, 2020.

Şahan, D., Deliorman Orhan, D. Obezite ve glukomannan takviyeleri. *Eczacı Farmakope Dergisi*, 16, 36-38, 2018.

### **Hobiler**

Yüzmek, seyahat etmek, kitap okumak.





**GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...**