

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÜZÜMÜNÜN (*VITIS VINIFERA* L.)
ENDÜSTRİYEL ATIKLARINDAN YÜKSEK SAFLIKTA
RESVERATROL ELDE EDİLMESİ

Kim. Müh. Ahmet Yasin Akcan

Farmakognozi Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2024

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÜZÜMÜNÜN (*VITIS VINIFERA* L.)
ENDÜSTRİYEL ATIKLARINDAN YÜKSEK SAFLIKTA
RESVERATROL ELDE EDİLMESİ

Kim. Müh. Ahmet Yasin Akcan

Farmakognozi Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. L. Ömür Demirezer

ANKARA

2024

ONAY SAYFASI**ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÜZÜMÜNÜN (VİTİS VINİFERA L.)
ENDÜSTRİYEL ATIKLARINDAN YÜKSEK SAFLIKTA RESVERATROL
ELDE EDİLMESİ****Kim. Müh. Ahmet Yasin AKCAN****TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ömür DEMİREZER**

Bu tez çalışması 29 Mart 2024 tarihinde jürimiz tarafından Farmakognozi Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı :Prof. Dr. Ayşe UZ
(*Hacettepe Üniversitesi*)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER
(*Hacettepe Üniversitesi*)

Üye : Doç. Dr. Burçin ERGENE
(*Ankara Üniversitesi*)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan doktora tezimin/ raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildirir. Bu izinle üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. (2)

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

29/03/2024

Kim. Müh. Ahmet Yasin Akcan

1 “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, **tez danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmada bütün bilgi ve belgeleri akademik kurullar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Kim. Müh. Ahmet Yasin AKCAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecim boyunca mesleki bilgi ve tecrübesiyle her daim bana destek olan, insanlığın, bilimin ve sağlık teknolojisinin geliştirilmesi hedefiyle başladığım bu tezin başından sonuna kadar gerek bilgi ve deneyim gerekse motivasyon olarak bana destek olan ve yine bu destekleriyle şahsımda mesleki ve zihinsel anlamda ufuklar açmama vesile olan kıymetli Hocam Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER'e;

Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe UZ'a Farmakognozi Prof. Dr. Funda N. YALÇIN'a, Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı Prof. Dr. Didem ŞÖHRETOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Nadire ÖZENVER'e, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ocak Doğan'a, Farmakognozi Anabilim Dalı ve Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmam esnasında bana destek ve yardımlarından dolayı Ecz. Seren GÜNDOĞDU'ya;

Çalışmalarım esnasında benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan Çankırı Karatekin Üniversitesi rektörü Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ'ye;

Bütün yaşamım boyunca hem bilgi ve tecrübeleriyle hem de maddi, manevi her konuda verdikleri destekleriyle, hayatım boyunca verdikleri eğitim ve motivasyonla, bu tez ile beraber bütün çalışmalarımda çok büyük yeri olan başta babam İlkay AKCAN'a ve annem Ayşe SEYREK AKCAN'a, yine bu süreçte her konuda verdiği destek ve motivasyonla her anımda yanımda olan kıymetli eşim Nesrin AKCAN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Akcan, A.Y., Elâzığ Bölgesi Siyah Üzümünün (*Vitis Vinifera* L.) Endüstriyel Atıklarından Yüksek Safılıkta Resveratrol Elde Edilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024. Bu tez çalışmasında, Türkiye’de endüstriyel atık olarak bulunan üzüm (*Vitis vinifera* L.) kabuklarından katma değeri yüksek resveratrol elde etmek üzere yöntem geliştirilmesi ve kullanılan üzümün kabuğu, çekirdeği, elde edilen üzüm suyu ve şarapta resveratrol miktarını tayin etmek ve laboratuvar ölçeğinde yapılan bu çalışmanın pilot ölçeğe uyarlanması amaçlanmıştır. Resveratrol, besinsel ve tıbbi açıdan önemli bir polifenol olup, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi alanlardaki etkileri birçok açıdan araştırılmıştır. Dünyada kullanımı ve talebi her geçen gün artmakta olan bir fitoaleksindir. *Vitis vinifera* L. bitkisi ülkemizde ve dünyada hem şaraplık hem de sofralık amaçla bolca yetiştirilir. Çalışmada, Elazığ bölgesine özel siyah öküzgözü üzümünün atıkları öküzgözü şarabı üreten şarap fabrikasından temin edilmiş, kabuklarından elde edilen etanollü ekstreden kolon kromatografisi yoluyla *trans*-resveratrol elde edilmiş ve İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile referans bileşik ile karşılaştırılmıştır. Doğruluğu HPLC’de [solvan sistemi:Su:Asetonitril(75:25)] teyit edilmiştir. Referans bileşik olarak resveratrol kullanılmıştır. Bitkinin farklı kısımları (kabuk, çekirdek, üzüm suyu ve şarap) HPLC de incelenerek içerdikleri resveratrol miktarı tayin edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, *Vitis vinifera* L., Siyah üzüm, izolasyon, HPLC

ABSTRACT

Akcan, A.Y., Obtaining High Purity Resveratrol from Industrial Wastes of Black Grapes (*Vitis Vinifera* L.), Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Pharmacognosy Program, Master of Science Thesis, Ankara, 2024. The aim of this thesis is to develop a method for obtaining high-value resveratrol from grape (*Vitis vinifera* L.) skins, which are found as industrial waste in Turkey, and to determine the amount of resveratrol in the grape skins, seeds, grape juice, and wine. Additionally it is aimed to adapt this study, which was carried out on a laboratory scale, to a pilot scale. Resveratrol is a polyphenol of nutritional and medical importance, and its effects in various fields such as cancer and cardiovascular diseases have been extensively researched. It is a phytoalexin whose use and demand are increasing every day worldwide. The *Vitis vinifera* L. plant is extensively cultivated both for wine and table grape purposes in our country and around the world. In the study, wastes of black Öküzgözü grapes specific to the Elazığ region were obtained from a wine factory producing Öküzgözü wine, and *trans*-resveratrol was obtained from the ethanol extract obtained from its skins using column chromatography and compared with the reference compound using Thin-Layer Chromatography (TLC). The accuracy was confirmed by HPLC [solvent system: Water:Acetonitrile(75:25)]. Resveratrol was used as the reference compound. Different parts of the plant (skin, seed, grape juice, and wine) were examined by HPLC to determine the amount of resveratrol they contained.

Keywords: Resveratrol, *Vitis vinifera* L., Black grape, isolation, HPLC

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Botanik Bilgiler	4
2.1.1. Vitaceae familyası	4
2.1.2. <i>Vitis</i> L. cinsi	5
2.1.3. <i>Vitis vinifera</i> L. (Asma) Botanik Özellikleri	5
2.2. <i>Vitis vinifera</i> L. üzerinde fitokimyasal çalışmalar	6
2.2.1. Benzoik asitler (36)	7
2.2.2. Sinnamik asit türevleri	8
2.2.3. Flavonoller	10
2.2.4. Flavan-3-oller	11
2.2.5. Antosiyanidinler (38, 39)	12
2.2.6. Lökoantosiyanidinler	13
2.2.7. Proantosiyanidinler	16
2.2.8. Flavanonlar	17

2.2.9. Stilbenler (41)	17
2.3. Resveratrol'ün kimyasal yapısı, bulunduğu kaynaklar ve tıbbi önemi	18
2.4. <i>Vitis vinifera</i> L. üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları	21
2.5. Resveratrol üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları	31
2.6. Resveratrol Üzerinde Klinik Çalışmalar	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Çalışma Materyali	50
3.2. Kimyasal Malzemeler	50
3.2.1. Solvanlar	50
3.2.2. Standart Bileşikler	50
3.3. Kullanılan Alet ve Gereçler	51
3.4. Fitokimyasal çalışmalar	51
3.4.1. İzolasyon Çalışmaları İçin Ekstraksiyon	51
3.4.2. HPLC Çalışmaları İçin Ekstraksiyon	52
3.4.3. İnce tabaka kromatografisi (İTK)	52
3.4.4. İzolasyon Çalışmaları	52
3.4.5. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Çalışmaları	56
3.4.6. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Çalışmaları İçin Standart Bileşiğin Hazırlanması	57
3.4.7. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Çalışmaları İçin Ekstrelerin Hazırlanması	61
4. BULGULAR	62
4.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular	62
4.1.1. İTK Çalışmalarına Ait Bulgular	62
4.1.2. İzolasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	63
4.1.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	65

4.1.4. Standart Bileşimin Alıkonma Zamanı ve HPLC Kromotogramı	65
4.1.5. Standart Bileşimin Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması	66
4.1.6. Üzüm Kabuğu, Üzüm Çekirdeği, Üzüm Çekirdeği ve Kabuğu Karşımı Ekstreleri, Liyofilize Şarap Numunesinin Taşıdığı <i>trans</i> -Resveratrol Miktar Tayini	66
4.1.7. Üzüm Kabuğunun İçerdiği <i>trans</i> -resveratrol	67
4.1.8. Ölçek büyütme (Scale-up)-Pilot Ölçek Çalışmaları	71
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	80
7. KAYNAKLAR	81
8. EK'LER	97
EK.1 Tez Çalışması Dijital Makbuzu	
EK.2 Tez Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
<i>a</i>-MSH	:Alfa -melanosit-stimulating hormone
A1c	: Hemoglobin A1c
A431	: İnsan Derisi Epidermoid Karsinom Epitel Hücreleri
ABTS	: Azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)
Ach	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
AD	: Alzheimer hastalığı
ADP	: Adenozin difosfat
AGS	: İnsan mide adenokarsinomu hücre dizisi
ALP	: Alkalın fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut miyeloid lösemi
AMPK	: Activated protein kinase
AOC	: L'appellation d'Origine Contrôlée
AP-1	: Activator protein 1
API	: Active Pharmaceutical Ingredients
APP	: Amyloid beta precursor protein
ARPE-19	: Human retinal pigment epithelial cell line
AST	: Aspartat aminotransferaz
BuChE	: Butirilkolinesteraz
β	: Beta
Caco-2	: İnsan kolon kanseri hücre serisi
CCL-228	: Colon carcinoma cell line

CF	: Kalsiyum fruktoborat
CH₃OH	: Metanol
CHFR	: Klorofil serbest radikali
DCT	: Dopachrome tautomerase
DPPH	: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
DsbA-L	: Disülfid A oksidoredüktaz benzeri protein
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ERK1/2	: Extracellular signal-regulated kinases
EtOH	: Etanol
FRAP	: Ferrik İndirgeyici Antioksidan Kapasitesi
FW	: Taze ağırlık
g	: Gram
G1 tutulumu	: Growth 1 phase
GAE	: Gallik asit eşdeğeri
Gy	: Gray
HaCaT	: Human epidermal keratinocyte line
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: High-density lipoprotein
Hep3B	: Human hepatoma cell line isolated from liver tissue
HepG2	: Human liver cancer cell line
Hfl-1	: Human Pulmonary Fibroblasts cell line
HMG-CoA	: Hidroksi-metil glutaril koenzim A
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HUVEC	: İnsan göbük damarı endotel hücresi
IC₅₀	: Yarım maksimum inhibitör konsantrasyon
IL-1	: İnterleukin-1

IL-1β	: Interleukin 1 beta
IL-6	: Interleukin 6
IL-8	: Interleukin 8
IκB kinase	: IkappaB kinase
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L-DOPA	: Levodopa (3,4-Dihydroxy-L-phenylalanine)
LDL	: Lipoprotein
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolu
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MCF-7	: İnsan meme kanseri hücresi
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein
MDA	: Malondialdehyde
MITF	: Microphthalmia-associated transcription factor
MIs	: Myxoid liposarcoma
mRNA	: Messenger RNA
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B
NO	: Nitrik oksit
ORAC	: Oksijen Radikal Absorbsiyon Kapasitesi
p38	: p38 mitogen-activated protein kinases
PGC1α	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
ROS	: Reaktif Oxygen Species

RPE	: Retina pigment epiteli
SIRT1	: Sirtuin 1
Sir2	: Sirtuin
SOD	: Superoxide dismutase
TC	: Toplam kolesterol
TE	: Trolox Eşdeğeri
TEAC	: Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi
TG	: Trigliserit
TGF-β1	: Transforming growth factor beta 1
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TP	: Toplam protein
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A ışını
UVB	: Ultraviyole B ışını
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VRE	: Vankomisin dirençli <i>Enterococcus</i>
YBMD	: Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

ŞEKİLLER

Şekil

1.1. Öküzgözü Üzümü	5
2.1. Resveratrol'ün <i>cis</i> ve <i>trans</i> izomerleri	18
3.1. Vitis vinifera L. köklerinden elde edilen etil asetatlı ekstrenin ana fraksiyon şeması	54
3.2. B ana fraksiyonundan elde edilen alt fraksiyonlar şeması	55
3.3. <i>trans</i> resveratrol bileşiğinin izolasyon şeması	56
3.4. 10 µg/mL, 20 µg/mL 40 µg/mL, 50 µg/mL ve 100 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol bileşiğine ait kalibrasyon eğrisi	57
3.5. 0,05 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol HPLC kromatogramı	58
3.6. 0,1 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol HPLC kromatogramı	58
3.7. 0,5 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol HPLC kromatogramı	59
3.8. 1 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol HPLC kromatogramı	59
3.9. 5 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol HPLC kromatogramı	60
3.10. 0,05 µg/mL, 0,01 µg/mL, 0,5 µg/mL, 1 µg/mL, 5 µg/mL standart <i>trans</i> resveratrol kalibrasyon eğrisi	60
4.1. Üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği + kabuğu ekstraktları ile liyofilize şarap ve liyofilize üzüm suyu numunelerinin İTK'ya uygulaması (Soldan sağa resveratrol standardı, kabuk,çekirdek, kabuk+çekirdek, şarap ve üzüm suyu)	62
4.2. Üzüm çekirdeği ve üzüm kabuğu ekstresinin SK1 kolonundan elde edilen fraksiyonların İTK uygulaması	63
4.3. SK2 kolonundan elde edilen fraksiyonların İTK uygulaması	64
4.4. SK2 kolonundan elde edilen 11.fraksiyonun Sephadex LH-20 kolondan elde edilen fraksiyonların İTK uygulaması	64
4.5. <i>trans</i> -Resveratrol bileşiğinin HPLC kromatogramı 310 nm	65
4.6. Üzüm kabuğu ekstresi HPLC kromatogramı 310 nm	67

4.7. Üzüm kabuğu ekstresine resveratrol eklenmiş HPLC kromatogramı 310 nm	67
4.8. Üzüm çekirdeği ekstresinin HPLC kromatogram 320 nm	68
4.9. Üzüm çekirdeği ve kabuk karışımı ekstrenin HPLC kromatogramı 310 nm	69
4.10. Öküzgözü şarabına ait HPLC kromatogramı 320 nm	70
4.11. Pilot ölçekli üretim denemelerinde kullandığımız endüstriyel solvent ekstraksiyon makinesi	73
4.12. Pilot ölçekli çalışmalarında elde ettiğimiz resveratrol etken maddesi	73
5.1. Üzüm kabuğu, çekirdeği, kabuk+çekirdek ve şaraptaki trans resveratrol miktarları	75
5.2. Türkiye’de yetiştirilen üzüm çeşitlerinin resveratrol oranı	77
5.3. İtalya’da yetişen 21 farklı kırmızı üzüm çeşidinin kabuklarında bulunan trans-resveratrol oranları(209)	78

TABLolar**Tablo**

2.1 Sinamik asit türevleri	8
2.2 Flavonoller	10
2.3 Antosiyanidinler	12
2.4 Lkosiyanidinler	15
2.5 Bazı gıdalarda bulunan trans-resveratrol miktarları	19
3.1. HPLC’de kullanılan droglar ve ekstre verimleri.	61
4.1. Ekstrelerdeki trans resveratrol miktarları.	66
4.2. Drog ve ekstrelerde trans-Resveratrol miktarı ve verimi.	71
5.1. Türkiye’de farklı bölgelerde yetiştirilen üzüm çeşitlerinin içerdiği resveratrol miktarları	77

1. GİRİŞ

Asma (*Vitis vinifera* L.) bitkisinin meyveleri üzüm olarak adlandırılır. Üzüm yaklaşık 8000 yıl önce Yakın Doğu'da yetiştirilmeye başlamıştır(1) .

Kuzey Amerika'nın doğusundan Güney Amerika'ya, Afrika'nın merkezinden güneyine ve Güneydoğu Asya/Avustralya'ya kadar uzanan bölgede yayılış gösterir.

Dünyada en çok yetiştirilen meyvelerden biri üzümdür. 2016 yılında dünyada 7,5 milyon hektarlık bir alanda üzüm ekimi yapılmıştır (International Organization of Vine and Wine (OIV), 2017). Türkiye ise 478.000 tonluk alanda üzüm yetiştiriciliği ile dünyada beşinci ve 4,26 milyon ton üretim kapasitesi ile altıncı sırada yer almaktadır. Üretimin %52.9'u sofralık üzüm %36.3'ü kuru üzüm, %10.8'i ise şaraplık üzümdür (2).

Üzümlerin büyüklüğü ve rengi çeşitlere göre farklılık göstermektedir. Taşıdığı antosiyanin ve flavonoit nedeniyle rengi yeşilden koyu kırmızıya kadar değişebilmektedir. Bu maddelerin varlığı ve miktarı, sıcaklık, pH, yetiştirme koşulları ve üzüm tanesinin şeker içeriğine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bunun yanı sıra iklim koşulları, sulama, gübreleme ve ilaçlama üzümün kalitesi ve verimi açısından önemlidir (3-8)

Doğu Anadolu Bölgesi'nin en fazla çeşit ve kalitede üzüm yetiştiren şehri Elâzığ'dır. Bölgede yetiştirilen Öküzgözü ve Boğazkere üzümünün harmanından 1944'ten itibaren üretilen Buzbağ Şarabı, yarışmalarda çok kez altın ve gümüş madalya almıştır. Ancak son dönemde sadece öküzgözü üzümü kullanılarak Monosepaj üretim de yapılmaktadır. Buzbağ adı ise Harput'un ünlü Buzluk mağarasından gelmektedir. Öküzgözü adı, Türkiye'de yetiştirilen en iri üzüm olduğu için değil, renginin öküz gözü gibi koyu renkli olmasından kaynaklanmaktadır. Öküzgözü asmasının yaprakları geniş ve girintisizdir. Öküzgözü üzümü mavimsi mor renkte, eliptik, iri taneli, kabuğu orta kalınlıkta ve büyük salkım yapısına sahiptir. Elazığ'da denizden 850-1100 metre yükseklikte killi, tınlı ve kalkerli topraklarda yetiştirilen "Öküzgözü" üzümü 2007 yılında coğrafi işaret olarak tescil edilmiştir. Son zamanlarda Ege bölgesinde Denizli civarında, özellikle Çal ve Güney ilçelerinde de yetiştirilmeye başlanmıştır (9) .

Üzüm özellikle de kabukları, flavonoidler, fenolik asitler, antosiyanidinler, kateşin türevleri ve stilbenler gibi fenolik maddeler içermektedir. Stilbenler, fitoaleksinin olarak da bilinen moleküllerdir. Fitoaleksininler, stres altındaki bitkilerde yanıt olarak sentezlenen düşük molekül ağırlığına sahip sekonder metabolitlerdir (10, 11). Polifenolik bileşikler, bitkilerde mekanik yaralanmalar, fungal enfeksiyonlar gibi biyotik strese, çevre koşulları, UV radyasyonu gibi abiyotik strese karşı savunma mekanizması olarak oluşturulurlar. Antioksidan kapasiteleri yüksek olan bu bileşiklerin ayrıca antimikrobiyal, antidiyabetik, antienflamatuvar, antialerjik, antiviral ve antitrombotik özellikleri bulunmaktadır (12-15). Resveratrol, stilben yapısı gösteren doğal bir fitoaleksindir. Fitoaleksininler bitkilerin büyüme ve gelişme aşamalarının herhangi bir döneminde bitkilerin yaralanma, mantar ve bakteri enfeksiyonları, kötü hava koşulları, UV hasarı gibi çevresel stres ve hastalıklara karşı, dayanıklılık mekanizmasının oluşturulması ve bu etkenlere karşı kendilerini korumak üzere ürettikleri düşük molekül ağırlıklı polifenolik sekonder metabolitlerdir. Resveratrolün *trans* ve *cis* olmak üzere iki izomeri vardır. Tıbbi olarak kullanılan izomer *trans*-resveratroldür (trans-3,5,4'-trihidroksistilben). *Trans*-resveratrol, sağlık üzerindeki etkileri nedeniyle ilk araştırılan ve koroner kalp hastalıkları üzerindeki pozitif etkisi literatüre "Fransız Paradoksu" olarak geçen bir bileşiktir. Fransa, yağlı gıda çok tüketilmesine rağmen, dünyada en az kalp hastalığının görüldüğü ülke olması, kırmızı şarap tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Resveratrol ilk kez *Veratrum grandiflorum* köklerinden Takaoka tarafından 1940 yılında izole edilmiştir (16). Bugün resveratrol Japon madımağı (knotweed) (*Reynoutria japonica* Houtt. Sin.: *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc.; Polygonaceae) *Polygonum cuspidatum* köklerinden elde edilmektedir. *Polygonum cuspidatum* köklerini içeren "kojokon" adlı ilaç, damar tıkanıklığı, hipertansiyon, alerji ve cilt iltihabı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (17). Resveratrol, başta Vitaceae, Moraceae, Dipterocarpaceae, Myrtaceae, Fagaceae, Cyperaceae, Fabaceae, Pinaceae ve Liliaceae olmak üzere 34 familyaya ait 100 bitki türünde tespit edilmiştir (18, 19).

Resveratrolün antikanser, antioksidan, antibakteriyel, antienflamatuvar, LDL düşürücü, trombosit agregasyonunu bloke edici, Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olduğu kayıtlara geçmiştir (13, 14, 20-26). Resveratrol, antioksidan etkisi oldukça güçlü olan; vücudu şeker hastalığına, göz hastalıklarına, iltihaplanmalara, virüslere ve tümör oluşumuna karşı koruyan; kalp koruyucu özelliğinin yanında fitoöstrojenik ve yaşlanmayı

geciktirici özellikleri de bulunan ve bu nedenle de tıbbi değeri olan bir fitokimyasaldır. Üzüm kabuğunda bulunan resveratrolün güçlü antioksidan özelliği E vitamininden 50 kat, C vitamininden ise 30 kat daha fazla bulunmuştur. Bu sayede, reaktif oksijen türevlerini temizler, DNA hasarına engel olur ve hücre membranında lipit peroksidasyonunu önler. Damar sertliğini önleyici etkisinin bu etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ayrıca karaciğerde kolesterol üretimini ve salgılanmasını baskılayıcı etkisinin olduğu da saptanmıştır. Söz konusu etkileri ile resveratrolün vücut ağırlığının düzenlenmesinde, kalp-damar sistemi hastalıklarında, beyin-damarlarındaki rahatsızlıklarda, şeker hastalığında ve kanserde etkili olduğu belirtilmektedir (27). Resveratrol, dut, ahududu, böğürtlen, yer fıstığı, fındık, İsveç çamı ve doğu beyaz çamı gibi bazı çam ağaçlarının yanı sıra pek çok bitki ve meyvenin tohum, kabuk ve sap kısımlarında bulunmasına rağmen, siyah üzüm kabuğu, resveratrolün en fazla bulunduğu yerdir. Üzümdeki biyotik strese karşı üretilen bir sekonder metabolit olan resveratrol, biyotik stres koşulları incelendiğinde, üzümün hem gri küf hem de *Botrytis cinerea* enfeksiyonlarına maruz kalması sonucu kabuk kısmında miktarının arttığı görülmüştür. Bu artış enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Yapılan çalışmalar, resveratrol miktarının şarapta, üretildiği üzümde daha fazla miktarda olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni ise fermantasyon sırasında üretilen alkolün üzümün özellikle kabuk kısmında bulunan polifenollerin çözünmesini sağlamasıdır. Beyaz şarap yapımında ise üzüm kabukları presleme sonrası uzaklaştırıldığı için resveratrol miktarı kırmızı şaraba göre çok daha azdır (3). Elazığ'da yetiştirilen Öküzgözü üzüm çeşidinden elde edilen şarapta resveratrol miktarı diğer bölgelerde yetiştirilen üzümlere göre çok daha yüksek bulunmuştur (28-30)

Bu bağlamda, çalışmanın temel amacı, ülkemizde yaygın olarak yetişen ve resveratrol içeriği dünya genelindeki diğer türlerden daha yüksek olan *Vitis vinifera* L.'nin siyah kabuklu şaraplık yerel türlerinin endüstriyel atıklarından öncelikle laboratuvar ölçeğinde yüksek saflıkta resveratrol elde etmek üzere metod geliştirmek, doğru kaynağın tespiti amacıyla üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu, üzüm suyu ve kırmızı şarap gibi çeşitli kaynakların içerdiği resveratrol miktarlarını HPLC ile belirleyerek, üzüm atıklarından katma değeri yüksek ticari resveratrol üretmek üzere ölçek büyütme çalışmaları yapmak ve pilot ölçekte üretimi gerçekleştirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bilgiler

Asma bitkisi Vitaceae familyasına aittir.

2.1.1. Vitaceae familyası

Âlem	Plantae
Bölüm	Spermatophyta
Altbölüm	Angiospermae
Sınıf	Dicotyledoneae
Altsınıf	Rosidae
Üst takım	Celastranae
Takım	Rhamnales
Familya	Vitaceae

Otsu veya odunsu tırmanıcı veya sarılıcı çalı formunda. Yapraklar alternat, stipulat, parçalı, üzeri tüylerle kaplı. Çiçekler hermafrodit veya tek eşeyli, aktinomorf, küçük, karşılıklı yaprak salkımları veya salkımlarda bulunur. Sepaller 4-5, petaller 4-5, üstte serbest veya birleşik. Stamenler 4-5, antipetal. Disk halka şeklinde veya loblu. Ovaryum üst durumda, tek stiluslu, genellikle 2 hücreli; ovüller hücre başına 2 adet, eksende. Meyveler, sarı, yeşil, siyah bakla (31).

1. Yapraklar basit; taç yaprakları üstte tutarlı, çiçeklenme sırasında atılmış 1. **Vitis**

1. Yapraklar bileşik; Yapraklar serbest ve çiçeklenme döneminde yayılıyor 2. Ampelopsis

2.1.2. *Vitis L. cinsi*

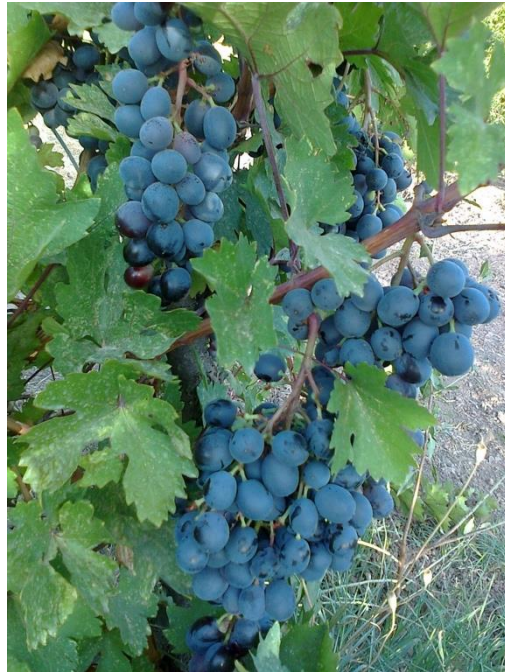
Tırmanıcı dallı çalı. Yapraklar basit. Çiçek durumu panikula, yapraklar karşılıklı. Çiçekler tek eşeyli veya iki eşeyli, 5 parçalı, taç yaprakları üstte birleşmiş ve çiçeklenme sırasında başlık gibi atılmış. Disk hipogin, 5 nektar bezinden oluşur (31).

1. İki evcikli, çiçekler tek eşeyli; meyve ekşi, 5-7mm; tohumlar genellikle 3 adettir, neredeyse küre şeklindedir, tohumun geri kalanının 1/4'ü kadar uzunlukta bir gaga şeklinde büzülür 1. sylvestris

1. Çiçekler hermafrodit; meyve tatlı, genellikle daha büyüktür; tohumlar genellikle (0-)2, oval, gaga şeklinde inceltilmiş, tohumun geri kalanının 1/2'si kadar uzunlukta 2. vinifera

2.1.3. *Vitis vinifera L. (Asma) Botanik Özellikleri*

Bağ tarımında en sık kullanılan çeşitler *Vitis vinifera* (Avrupa üzümü) türlerine aittir.



Şekil 1.1. Öküzgözü üzümü(32)

2. *V. vinifera* L., Sp. Pl. 292 (1753). Syn: *V. vinifera* L. var. *sativa* DC, FL. Fr. 5: 857(1815). İç: Fiori, İç. FL. İtalyan. F. 2436(1901); Hegi, I11. FL. Mittel-Eur. 5(1): ç. 181, 370 f. 1924 (1925); Yakar, Renk. Türk. Bitk. Atl. 2: t. 27 (1965).

Hermafrodit çiçekleri, daha büyük, 6-22 mm, yeşil, sarı, kırmızı veya siyahımsı mor tatlı meyveleri ve daha uzun gagası olan daha az tohum (bazen yoktur) ile *V. sylvestris*'ten farklıdır.

Anadolu'nun Akdeniz bölgesinde (özellikle İzmir ve Manisa), Tekirdağ'da ve Mezopotamya ile İç Anadolu'nun bazı kısımlarında (örneğin Nevşehir'in volkanik topraklarında) yaygın olarak yetiştirilmektedir. Çoğunlukla *Phylloxera*'ya dayanıklı Amerikan stoklarına aşılınmış, kökeni belirsiz çok sayıda çeşitle temsil edilir. Bazı bölgelerde yerleşmiştir (örneğin Hakkâri, terk edilmiş üzüm bağlarından, D. 23907) ve daha sonra vejetatif aşamada yerli *V. sylvestris*'ten ayırt edilmesi zordur. Meyveleri şarap, rakı ve tatlı yapımında, yaprakları ise dolma yapımında kullanılır.

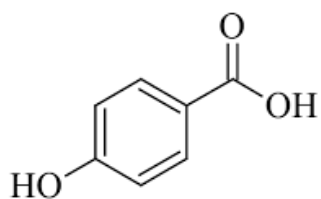
V. labrusca L., Kuzey Anadolu'da yaygın olarak yetiştirilmektedir. Bu Kuzey Amerika türü, neredeyse her boğumda (aralıklı olmak yerine) dallara (veya çiçek salkımına) sahip olması ve yoğun iri yapılı alt yaprak yüzeyiyle ayırt edilebilir. Morumsu siyah meyveleri kalın kabukludur ve tatlı misk tadındadır (31).

2.2. *Vitis vinifera* L. üzerinde fitokimyasal çalışmalar

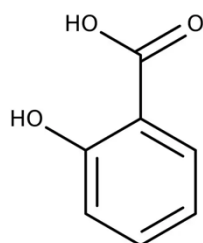
Fenolik asitler, flavonoidler, antosiyanidinler, proantosiyanidinler ve stilbenler, üzüm ve ürünlerinde insan sağlığına faydalı olan başlıca biyoaktif bileşikler olarak kabul edilmektedir (33, 34).

Üzümlerden elde edilen çeşitli biyoaktif fenolik bileşikler aşağıda özetlenmiştir. Antosiyanidinler, flavonoller, hidroksisinnamik asit türevleri ve proantosiyanidinler gibi fenolik bileşiklerin çoğu meyvelerin kabuğunda yoğunlaşırken, en az resveratrol içeriği tohumlarda görülmüştür (35). Tohumlar esas olarak proantosiyanidinler başta olmak üzere, flavan-3-ol türevlerini içerirken, posası yalnızca eser miktarda antosiyanidin ve diğer fenolikleri içermektedir.

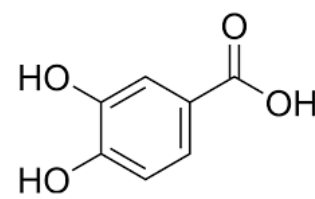
2.2.1. Benzoik asitler (36)



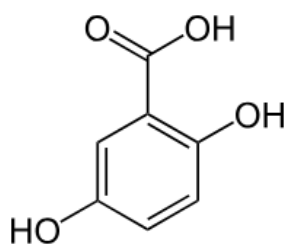
p-OH benzoik asit



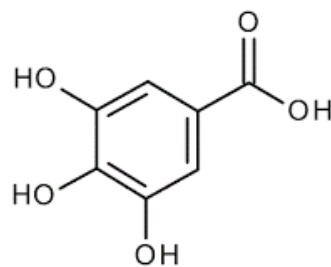
Salisilik asit



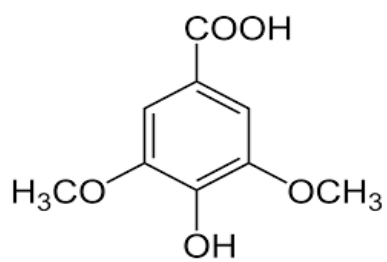
Protokateşik asit



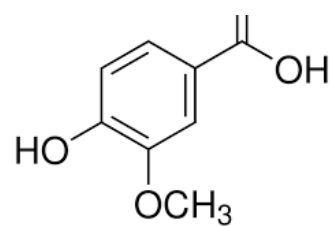
Gentisik asit



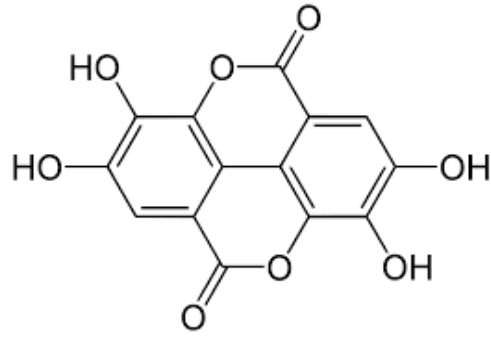
Gallik asit



Siringik asit

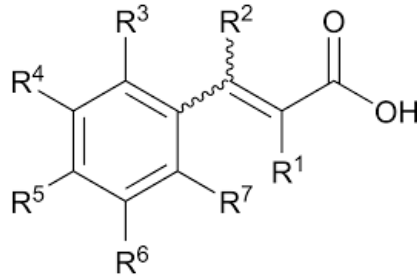


Vanilik asit



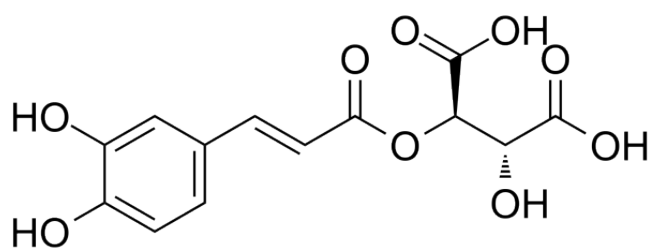
Elajik asit

2.2.2. Sinnamik asit türevleri



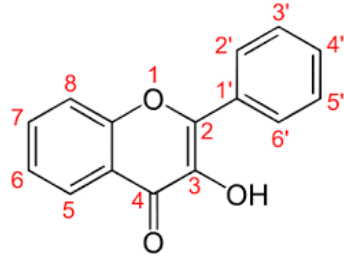
Tablo 2.1. Sinnamik asit türevleri

Bileşik	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Kaynak
<i>p</i> -Kumarik Asit	H	H	H	H	OH	H	(36)
Kafeik Asit	H	H	H	H	OH	OH	(36)
Ferulik Asit	H	H	H	H	OH	OCH ₃	(36)
Sinapik Asit	H	H	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	(36)



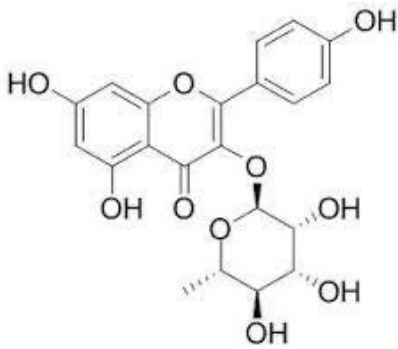
Kaftarik asit

2.2.3. Flavonoller

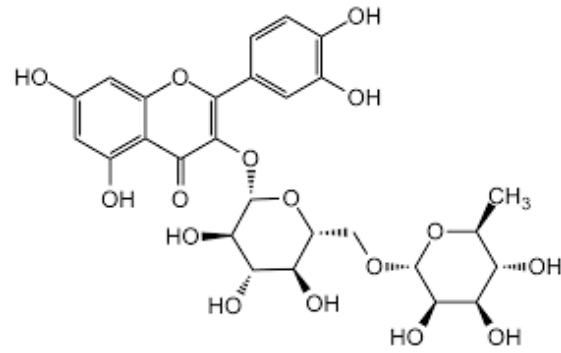


Tablo 2.2. Flavonoller

Bileşik	R3'	R4'	R5'	Kaynak
Kemferol	H	OH	H	(36)
Mirsetin	OH	OH	OH	(36)
İzoramnetin	OCH ₃	OH	H	(36)
Kersetin	OH	OH	H	(36)



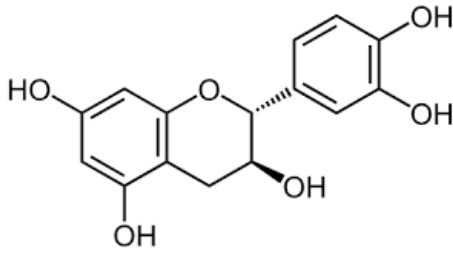
Afzelin (Kemferol-3-O-ramnozid)



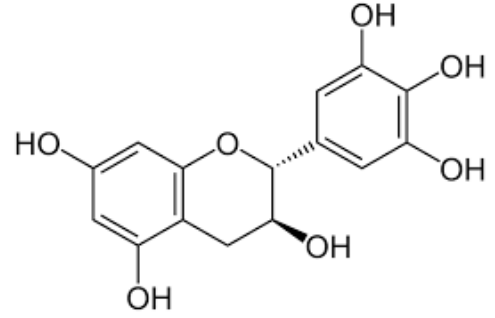
Rutin (Kersetin-3-O-rutinozid)

2.2.4. Flavan-3-oller

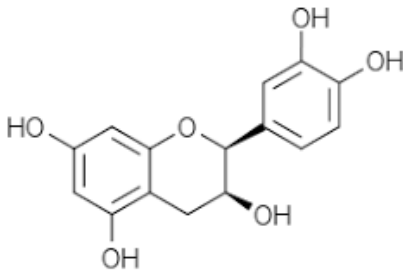
Üzüm kabuk ve çekirdeklerinde monomerik flavan-3-oller ve prosiyanidinler yoğun olarak bulunmaktadır (37).



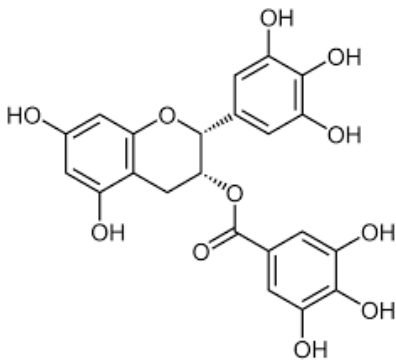
Kateşin



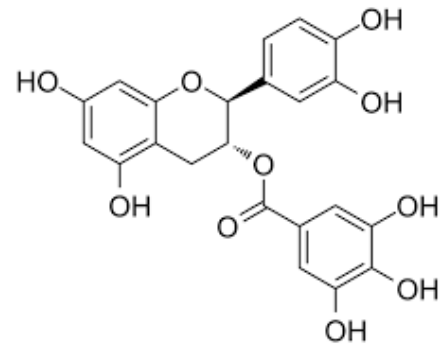
Gallokateşin



Epikateşin

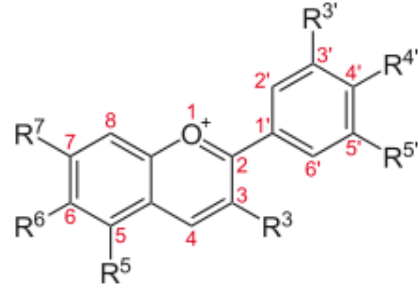


Epikateşin 3-O-gallat



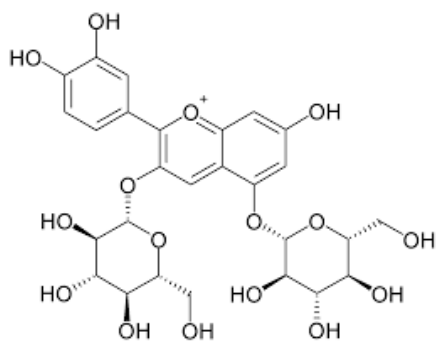
Kateşin gallat

2.2.5. Antosiyanidinler (38, 39)

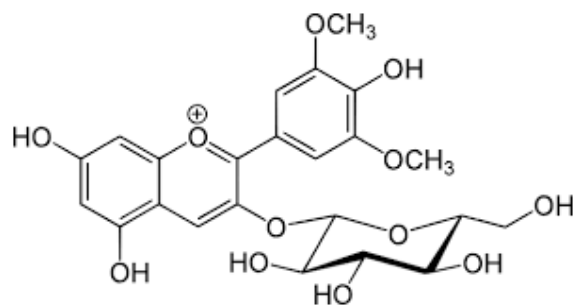


Tablo 2.3. Antosiyanidinler

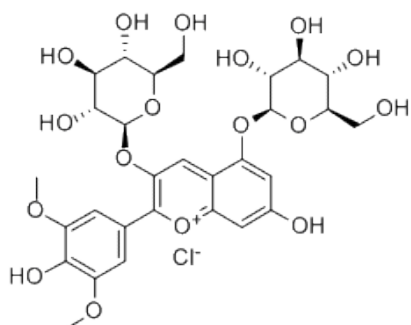
Bileşik	R _{3'}	R _{4'}	R _{5'}	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	Kaynak
Delfinidin	OH	OH	OH	OH	H	OH	OH	(38, 39)
Malvidin	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	H	OH	OH	
Siyanidin	OH	OH	H	OH	H	OH	OH	
Peonidin	OCH ₃	OH	H	OH	H	OH	OH	
Pelargonidin	H	OH	H	OH	H	OH	OH	
Petunidin	OCH ₃	OH	OH	OH	H	OH	OH	



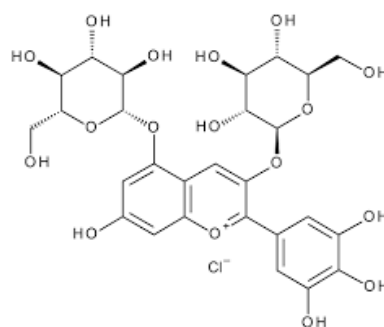
Siyanidin 3,5-diglukozit



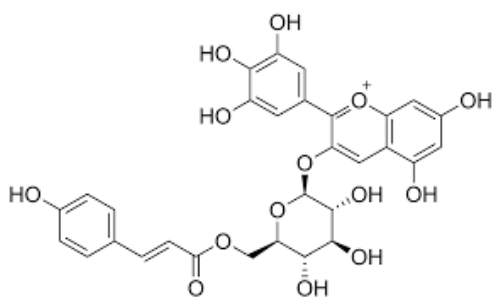
Malvidin-3-O-glukozit



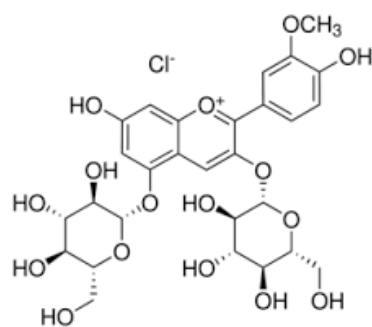
Malvidin 3,5 diglukozit



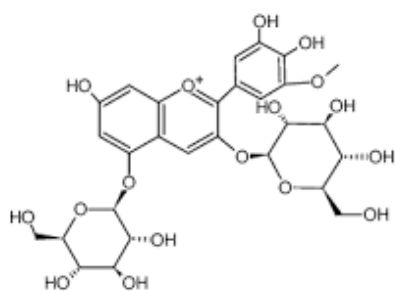
Delfinidin 3,5 diglukozit



Delfinidin 3-O-(6''-p-kumaroyl)-glukozit



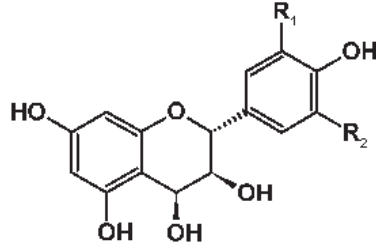
Peonidin-3,5 -diglukozit



Petunidin-3,5-diglukozit

2.2.6. L koantosiyandinler

L koantosiyandinler flavan 3,4 diol yapısında bileşiklerdir.



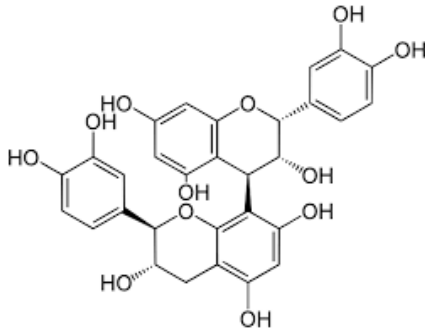
Tablo 2.4. L kosiyandinler

Bileşik	R ₁	R ₂	Kaynak
L�kosiyandin	OH	H	(40)
L�kopelargonidin	H	H	
L�kodelfinidin	OH	OH	

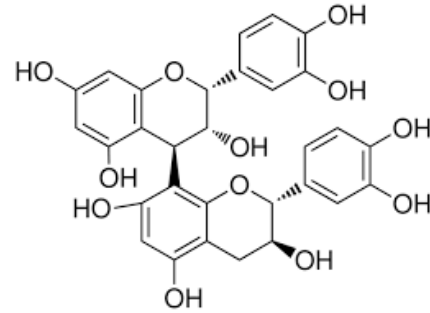
2.2.7. Proantosiyanidinler

Proantosiyanidin olarak bilinen kondanse tanenler, doğada en fazla bulunan fenolik bileşik gruplarından biridir. Bu bileşikler, flavan-3-ol ünitelerinin (1-6) C-C bağları ile bağlanmasıyla meydana gelen hidroliz edilemeyen oligomerik veya polimerik bileşiklerdir.

Prosiyanidinler genellikle üzüm çekirdeği ekstresinde tespit edilmiştir. Prosiyanidin B1 ve B2 dışında prosiyanidin dimer, trimer ve tetramerlerine de üzüm çekirdeği ekstresinde rastlanmıştır.

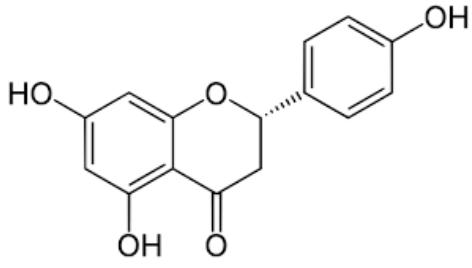


Prosiyanidin B1



Prosiyanidin B2

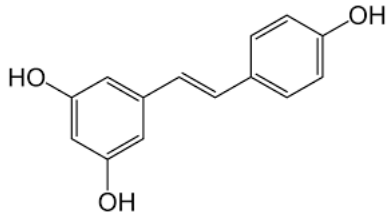
2.2.8. Flavanonlar



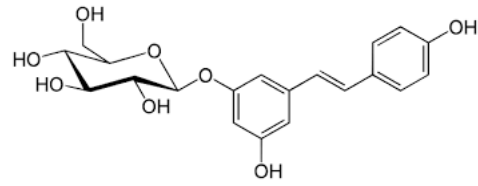
Naringenin

2.2.9. Stilbenler (41)

trans-resveratrol üzüm kabuğunda ve çekirdeğinde tespit edilmiştir. *t*-piseid ise sadece üzüm çekirdeklerinde gözlenmiştir (41).



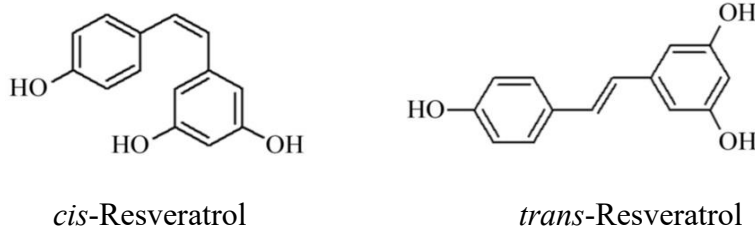
trans-resveratrol



t-piseid

2.3. Resveratrol'ün kimyasal yapısı, bulunduğu kaynaklar ve tıbbi önemi

Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroksi-stilben;5-[(1E)-2-(4-Hidroksifenil)etenil]-1,3-benzendiol) etilen köprüsü ile bağlı iki aromatik halka ve üç hidroksil grubu içeren stilben türevi bileşiktir, *cis*- ve *trans*- izomerleri mevcuttur.



Şekil 2.1. Resveratrol'ün *cis* ve *trans* izomerleri

Resveratrol, biyotik ve abiyotik stres koşullarına karşı üzümelerde sentezlenen stilben grubu bir fitoaleksindir. 1940 yılında Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum* O. Loes. köklerinden ilk kez izole edilmiştir, daha sonra bu amaçla *Polygonum cuspidatum* Willd. ex. Spreng. kökleri kullanılmıştır (42). Resveratrol 34 familyaya ait 100 bitki türünde bulunmaktadır. Vitaceae, Moraceae, Myrtaceae Dipterocarpaceae, Fagaceae, Cyperaceae, Fabaceae, Pinaceae, Polygonaceae ve Liliaceae familyalarında ise yaygın olarak bulunmaktadır (18). Resveratrol doğada asma (*Vitis vinifera*), yer fıstığı (*Arachis hypogea*), dut (*Morus rubra*), yaban mersini (*Vaccinium myrtillus*), kızılıcık (*Cornus mas*) gibi birçok kaynaktan bulunan polifenolik bir bileşiktir. *Polygonum cuspidatum* (Japon madımağı) Japanese knotweed/tadori çayı uzun yıllardan beri Japonya ve Çin'de kalp hastalığı ve inmeye karşı yaygın olarak kullanılmaktadır (17, 43) .

Tablo 2.5. Bazı gıdalarda bulunan *trans*-resveratrol miktarları(43-45)

Gıda	Etkili şekli	Resveratrol miktarı (µg/g)
Dut	Kuru	50,61
Yer fıstığı	Taze	0,01-1,92
	Haşlanmış	5,1
	Ezmesi	0,3
	Kavrulmuş	0,06
Siyah Üzüm Çeşitleri		
Merlot		0,5
Cabernet Sauvignon		0,5
Diğer siyah üzümler		0,16-3,54
Siyah üzüm kabuğu		1,35-15,47
Hurma		3,0
Domates		0,2-2,1
Antep fıstığı		0,09-1,67
Çilek		0,2
Ananas		0,01
Yaban mersini	Taze suyu	0,8 0,93 nmol/g
mg/kg		
Bitter çikolata		0,4
Şaraplar		
mg/L		
Kırmızı şarap		0,10-14,32
Beyaz şarap		0,03-2,58
Üzüm suyu		
mg/L		
Kırmızı üzüm suyu		0,03-2,58
Beyaz üzüm suyu		0,03-0,19

Resveratrolün dimer, trimer ve tetramer formları bulunabilir. Resveratrolün dehidrodimeri olan oligomer yapıdaki ϵ -viniferin üzümün majör bileşenidir. Bunun

dışındaki oligomerler, ϵ -viniferinden türetilen dimerler (ampelopsin B, D ve F ve palidol), trimerler (α -viniferin) ve tetramerlerdir (β -viniferin ve umutafenoller)(46). Üzümde bulunan *trans*- ve *cis*- resveratrolün konsantrasyonları birçok değişkene (mantar, UV radyasyon, kimyasal etkenler) bağlı olarak değişmektedir (47).

Farmakokinetik çalışmalarda, ağız yoluyla alınan resveratrolün hemen absorbe olduğu ve özellikle glukuronit konjugatı halinde kana hızla karıştığı belirtilmektedir. Ayrıca oz bağlı resveratrolün daha stabil ve oksidatif bozunmaya karşı daha dayanıklı olduğu, insan gastrointestinal sisteminden absorpsiyonunun iyi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (48-50).

Trans-resveratrol konsantrasyonu Öküzgözü, Boğazkere gibi şaraplık yerel üzümlerde %0,16-3,54 civarında olup, siyah üzüm kabuğunda 1,35-15,47 mg/kg civarındadır (51-53). Yapılan bir çalışmada ülkemizin Doğu (Elazığ, Diyarbakır) ve Batı (İzmir ve Denizli) bölgelerinde yetiştirilen Boğazkere ve Öküzgözü üzümlerinden üretilen kırmızı şaraplardaki resveratrol miktarları araştırılmış ve Batı bölgesinde yetiştirilen Öküzgözü üzümünün şarabında 1,686 mg/L, Doğu Anadolu Elazığ bölgesinden alınan Öküzgözü siyah üzümlerinden üretilen şarapta ise 3,349 mg/L resveratrol bulunduğu tespit edilmiştir (30).

2.4. *Vitis vinifera* L. üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları

Akne Karşıtı Etki

Akne, *Akne vulgaris* ve *Propioni bacterium*'un neden olduğu bir cilt problemidir. Nelson'in çalışmasına göre üzüm yaprağı ekstresinin, *P. acnes*'e karşı etkili olduğu bildirilmiştir (54, 55).

Antibakteriyel Etki

Üzüm çekirdeği ekstresi antibakteriyel aktiviteye sahiptir (56, 57). *Streptococcus* mutantlarına karşı etkili olduğu saptanmıştır (57). Muscat ve Merlot üzüm çekirdeği ekstrelerinin *Leuconostoc* sp. 'a karşı güçlü aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (56).

V. vinifera çeşidi Fetească neagă yaprak ekstraktının, *Porphyromonas gingivalis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Streptococcus mutans*'a karşı etkili bulunmuştur. Bu etki içeriğinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan flavonoidler ve stilbenlere atfedilmiştir (58).

Muscat, Hamburg, Pinot noir, Fetească Neagră, Blaufrankisch ve Merlot üzüm kabukları üzerinde yapılan bir çalışmada ekstrenin *Lactococcus* sp. ve *Streptococcus* sp, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (56, 59, 60).

Beyaz üzüm suyunun *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın çoğalmasını engelleyebileceği belirtilmiştir (61). Ayrıca beyaz üzüm sapı ekstresinin *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (55, 62).

Üzüm ekstresi ve bileşikleri mide hücre hatlarında *H. pylori*'yi etkili bir şekilde inhibe etmiştir ancak AGS hücrelerinde *H. pylori* büyümesi üzerinde farklı etkiler göstermiştir. Muskadin üzüm kabuğu ekstresi en yüksek etkinliği göstermiştir, bunu muskadin üzüm çekirdeği kabuk ve tohumu izlemiştir. Resveratrol ve elajik asit *Helicobacter pylori*'nin büyümesini engellemektedir (63). Muscat üzüm kabuğu ekstresindeki aktif polifenoller kersetin ve resveratrol, *Helicobacter pylori* üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Üzüm

çekirdeği ekstresindeki polifenoller, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı hücre duvarını veya zarını bozarak antibakteriyel etki göstermektedir (33, 64).

Antidiyabetik Etki

Seyval Blanc, Hiberna, Pinot Gris, Freiminer, Roter Taminer, Regent ve Rondo üzüm çeşitlerinin çekirdekleri, kabukları ve etli kısmı, α -amilaz ve α -glukozidazı inhibe ederek antidiyabetik aktivite sergilemektedir (65). Kırmızı üzüm suyunda en yüksek etkiyi antosiyanin fraksiyonunun gösterdiği belirtilmiştir (66). Pusa Navrang ve Merlot çeşitlerinin üzüm çekirdeği, kabuğu ve sapları, insülin salınımını normal duruma kıyasla 2-8 kat artırmıştır (67). Üzümde bulunan antosiyanidin ve delfinidin bileşiklerinin, *in vivo* (diyabetli fareler) ve *in vitro* (ELISA testi) ölçülen albümin ve HbA1c oranını azalttığı bildirilmiştir (68). Ayrıca üzüm kabuğu ekstresi ile tedavi edilen alloksan kaynaklı diyabetik farelerde insülin sekresyonu artmıştır (55, 69).

Yüksek yağlı bir diyetle indüklenen prediyabetli farelere, 12 hafta boyunca 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında oral olarak *V. vinifera* ekstraktı uygulanmıştır. Sonuçlar, ekstraktın, intraepidermal sinir lifi (IENF) uzunluğunun milimetre cinsinden ölçülmesiyle gösterilmiştir. Glukoz kontrolündeki periferik değişikliklerin etkili bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. Ek olarak ekstraktın uygulanması lipid profillerinde de iyileşmelere yol açmıştır (33, 70).

Antienflamatuvar Etki

Yüksek dozda üzüm yaprağı ekstresinin 400 mg/kg dozunun antienflamatuvar etkisi, karragenin arka pençe ödemi testiyle ölçüldüğünde, 4 saat sonra enflamasyonu %50,02 ile güçlü bir şekilde baskıladığı gözlenmiştir. Antienflamatuvar etkiyi kersetin, kempferol, resveratrol ve kinik asit nedeniyle gösterdiği belirtilmektedir (71). *V. vinifera* yaprak ekstresi hücrelerde lipopolisakkarit kaynaklı enflamatuvar sitokinleri (IL-8, IL-6, IL-1 β) azaltarak antienflamatuvar aktivite göstermektedir (58). Fetească ve pinot noir üzümünün posalarının mirsetin ve kersetin içerikleri nedeniyle antienflamatuvar aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (72). 50 ve 60 mg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda üzüm çekirdeği ekstresinin, insan göbek damarı endotel hücrelerinde (HUVEC) monosit kemoattraktan protein-1'in (MCP-1) mRNA ekspresyonunu azaltarak antienflamatuvar etkiler gösterdiği

gözlenmiştir. Üzüm sapı ekstresinin (20 µg/mL) makrofajlarda lipopolisakkarid kaynaklı NF- β hedef genleri IL-1 β ve indüklenbilir nitrik oksit sentazını (iNOS) azaltarak antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (73). *V. vinifera* var. *exalta* (IC₅₀ 9.77 µg/ml) ve *V. vinifera* var. *albarossa*'nın (IC₅₀ 51.47 µg/ml) cilt üzerine uygulanan ekstreleri (IC₅₀ 51.47 µg/ml) TNF kaynaklı IL-8 salınımını inhibe ederek antienflamatuvar aktivite sergilemiştir. Bu antienflamatuvar aktivitenin *V. vinifera* var. *albarossa* kabuğundaki antosiyaninlerin, *V. vinifera* var. *exalta* tohumlarındaki flavonollerin ve her iki varyetede bulunan proantosiyaniidinlerin yüksek içeriği ile alakalı olduğu tespit edilmiştir. (74).

Enflamatuvar cilt hastalıklarında IL-8, enflamatuvar süreç sırasında keratinositler tarafından üretilen bir kemokindir. *V. vinifera* yapraklarının (50 µg/mL) sulu ekstresi, TNF- α ve lipopolisakkaritin (LPS) neden olduğu IL-8 salınımını azaltmayı başarmıştır (75). Türk ve Portekiz kuru üzümündeki antienflamatuvar etkileri, proantosiyaniidin ve diğer fenolik bileşiklerin sağladığı tespit edilmiştir. Türk ve Portekiz kuru üzümünün sulu-alkollü ekstreleri, insan mide epitel hücrelerinde TNF- α kaynaklı IL-8 salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki göstermiştir. Türk kuru üzüm ekstreleri ise NF- κ B yolunu inhibe edebilmiştir (55, 75)

Üzüm sapslarından izole edilen resveratrol tetrameri olan Vitisin A, ERK1/2 yolu inhibitörleri, p38 fosforilasyonu ve NF- κ B aktivasyonu yoluyla lipopolisakkarit kaynaklı NO üretimini inhibe edebilir (76). Kırmızı üzüm yapraklarının sulu ekstresinin, bozulmuş NF- κ B yolu olan insan mide epitel hücrelerinde TNF- α kaynaklı IL-8 salınımı ve ekspresyonu üzerinde önleyici etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Bu da mide iltihabının hafifletilmesine yardımcı olabilir. Kersetin glikozitlerinin antienflamatuvar aktiviteyi antosiyaninlerden daha fazla gösterdiği ve bu aktivitenin mide sindiriminden sonra daha az belirgin olduğu ileri sürülmüştür. Ancak antienflamatuvar etkisi bağırsak sindirimi sonrasında kaybolur, bu durum bağırsaktaki biyolojik aktivitesinin kaybı ve bozulmasıyla ilişkili olabilir (33, 77).

Antifungal Etki

Üzüm posası ve yapraklarında bulunan pterostilbenin antifungal özelliklere sahip olduğu ve *Candida albicans* biyofilm oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (78, 79).

V. vinifera L. var. *sangiovese* dallarının etanolik ekstresinin antifungal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Üzüm filizlerinin savaşılabileceği mantar türleri arasında *Botrytis cinerea*, *Alternaria solani*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium solani* ve *F. coeruleum*, *F. sporotrichioides*, *F. culmorum*, *F. oxysporum*, *F. tabanicum*, *F. verticillium*, *F. verticillioides* yer almaktadır (80).

Üzüm (*V. vinifera L.*) çekirdeği ekstresi *Candida albicans*, *Malassezia furfur* ve *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı antifungal aktiviteye sahiptir (57, 81, 82). Antifungal ajan olarak görev yapan bileşikler flavan-3-ollardır (81, 82). Ekstrenin konsantrasyonu arttıkça, *C. albicans*'a karşı etkinlik de artmaktadır (57).

Üzüm'de (*V. vinifera L.*) bulunan 3,4'-dimetoksiresveratrol ve 3,5-dimetoksiresveratrol bileşiklerinin *Candida sp.*'ye karşı antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (55, 83).

V. vinifera dallarının etanollü ekstreleri *Fusarium spp.*'ye karşı antifungal aktivite sergilemiştir. Bu bitkide gözlenen yüksek miktardaki polifenollerin antifungal etkilerde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (33, 80).

Antihipertansif Etki

Üzüm kabuğunun sulu ekstresi, hipertansif sıçanlarda ölçülen sistolik kan basıncındaki artışı önleyebilir. Sonuçlar, hipertansif sıçanların kan basıncının > 200 mmHg olduğunu ve üzüm kabuğu ekstresi uygulanan hipertansif sıçanların kan basıncının < 150 mmHg olduğu gösterilmiştir (84). Kuru üzümlerde bulunan mirisetin içeriğinin, fruktozla indüklenen sıçanlarda sistolik kan basıncını azaltabildiği belirtilmiştir (55, 85).

Antikanser Etki

Üzüm çekirdeği ekstresi kolon kanseri hücre dizilerinde apoptozu indükler. Bir çalışmada, Italia ve Palieri üzüm çekirdeği ekstrelerinin, daha önce epigallik asit ve proantosiyanidinlerle kaydedilenlerden önemli ölçüde daha yüksek inhibisyona neden

olmuştur (86). Kuru üzümün etanolik ekstrelerinden izole edilmiş ve saflaştırılmış antikanser etkileri değerlendirilmiştir. Bu bileşenler arasında triterpenoid betulinik asit, MCF-7 insan meme kanseri hücrelerinin büyümesini yüksek oranda inhibe etmiştir (23, 87).

Üzüm çekirdeği ekstresi, farklı kolorektal kanser hücre hatlarında seçici olarak apoptozu indükler; buna kanser hücrelerinin sitoplazmasında sitokromların salınması ve mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı eşlik eder (88). İlginç bir şekilde üzüm çekirdeği ekstresi, *in vitro* doza bağlı olarak 5-florourasil'in antikanser etkisini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda kemoterapiden sonra sıçanlarda 5-florourasil kaynaklı mukozit ve bunun proksimal jejunum üzerindeki etkilerini de hafifletmiştir (89). Olgun üzüm çekirdeği ekstresindeki proantosiyanidinler, 5-florourasil'in insan kolon kanseri hücrelerine (Caco-2) karşı etkinliğini artırmıştır (90).

Resveratrol-3-*O*-sülfat, resveratrol-3-*O*-glukuronid ve resveratrol-4-*O*-glukuronid dahil resveratrol metabolitlerinin kolon kanseri hücreleri üzerinde antikanser etkileri tespit edilmiştir. Metastatik kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını engellemişler ve hücre döngüsünün S fazı sırasında güçlü hücre birikimine neden olmuşlardır (91). Bu sonuçlar önemlidir çünkü resveratrol metabolitleri kemoterapi ilaçlarına terapötik yardımcı maddeler olarak kullanılabilirler. Yukarıdaki çalışmalara paralel olarak resveratrol 3-*O*-*D*-glukuronid ve resveratrol 4'-*O*-*D*-glukuronid CCL-228 ve Caco-2 hücrelerinde G1 tutulumuna neden olmuştur. Resveratrol 3-*O*-*D*-sülfatın ise hiçbir hücre hattında hücre döngüsü üzerinde etkisi olmamıştır (92).

Resveratrolün kolon kanseri üzerindeki antikanser etkisi, *in vivo* ve *in vitro* deneylerde reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin neden olduğu DNA hasarı yoluyla gösterilmiştir (93). Ayrıca, resveratrolen farklı olarak metabolitlerinin, insan endotelial hücre dizisi EA.hy92'de endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzim aktivitesi, nitrik oksit (NO) salınımı veya hücrel reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (94). Birçok çalışma resveratrolün kanser ve enflamatuvar hastalıkların tedavisindeki önemli rolünü ortaya koymuş olsa da resveratrol ve aktif metabolitlerinin etki mekanizmalarını aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Üzüm çekirdeği ekstresinin normal hücreler (Hfl-1) üzerinde doksorubisin toksisitesine karşı doza bağlı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak tümör hücre hatlarında

(HepG2 ve MIs) doksorubisinin sitotoksitesini artırmıştır (95). Üzüm çekirdeği ekstresinin kemoterapide doksorubisinin olumsuz etkilerini önlemek için gelecekte önemli bir takviye olabileceği düşünülmüştür (33).

Üzüm saplarında bulunan proantosiyanidinler (epikateşin oktamer yapısı) antikanser aktiviteyle ilişkilendirilmiştir. Prostat kanserine karşı aktivitesi, prostat kanseri hücreleri üzerindeki sitostatik etkilerle gösterilmiştir. Proantosiyanidinlerin bir başka antikanser mekanizması, prostat kanseri hücrelerinin apoptotik aktivitesini artırmak ve mRNA ve protein seviyelerinde prostat kanserini teşvik eden gen yağ asidi bağlayıcı protein 5'in ekspresyonunu inhibe etmektir (96).

Yüksek konsantrasyonlarda üzüm kabuğu ve çekirdek ekstraktları, A431 cilt kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe etmiştir. Ancak Decean ve ark. (2016) üzüm çekirdeği ekstresinin apoptozu indükleyebildiğini ancak hücrel ROS üretimini artırmadığını, aksine ROS üretimini azalttığını belirtmişlerdir (97).

Üzüm sapı ekstresi, hepatoselüler karsinom hücreleri üzerinde antikanser etkisi olan, HepG2 ve Hep3B'nin canlılığını ve kemoprevensiyonunu azaltan doğal stilben oligomerleri (resveratrol, ampelopsin, *trans*-*e*-viniferin) içermektedir. Hücre içi hücrel reaktif oksijen türleri (ROS) aktivitesini, kaspaz-3'ü artırarak ve kaspaz bağımlı bir mekanizmada HepG2 ölümünü indükleyerek karaciğer kanserini tedavi edebileceği saptanmıştır (55, 98).

Antikolinerjik Etki

Seyval Blanc, Hiberna, Pinot Gris, Freiminer, Roter Taminer, Regent ve Rondo üzüm çeşitlerinin çekirdeği, kabuğu ve posası, asetilkolinesterazı (AChE) ve butirilkolinesterazı (BuChE) inhibe edebilir. Rondo çeşidinin üzüm kabuğunun %55,33 ile en yüksek AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu gözlenmiştir. En yüksek BuChE inhibitör aktivite ise %36,84 ile Freiminer üzüm çekirdeği çeşidinde görülmüştür. Genel olarak, Rondo kabuğu en güçlü antikolinerjik etkileri göstermiştir (55, 65).

Antinosiseptif Etki

V. vinifera L.'nin sulu etanollü ekstresi, asetik asit kaynaklı kıvrınma ve formalin testleriyle antinosiseptif aktivite göstermiştir. Ekstre farelerde asetik asit kaynaklı kıvrınma

üzerinde %65,5 oranında önleyici bir etki yaratmıştır. Buna karşılık formalin testi (bir kronik ağrı modeli) yalama süresini azaltmakta ve yalama tepkisini engellemektedir (55, 71).

Anti-Obezite ve Yağlı Karaciğer Aktivitesi

Üzüm kabuğu ekstresi, kilo alımı, obezite ve yağlı karaciğer riskini önleyebilir (99, 100). Proantosiyanidin içeren üzüm kabuğu ekstresinin, yüksek yağlı diyet kaynaklı karaciğer yağlanmasına karşı ilaç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Karaciğer yağlanmasını önlemek için kilo vermenin yanı sıra alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), toplam protein (TP), toplam kolesterol (TC), düşük yoğunluklu Lipoprotein (LDL) ve trigliserit (TG) değerlerini ve anormal hücre sayısını (lezyon bölgesi) azaltmıştır (101). Muscat üzüm çeşidinden elde edilen etanollü üzüm çekirdeği ekstresi de diyabetik sıçanlarda serum seviyelerini azaltmıştır (55, 102).

Antioksidan Kapasite

Yapılan çalışmalarda, üzüm çekirdeği ekstresinin antioksidan aktivitesi Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi (TEAC), Demir İndirgeyici Antioksidan Kapasitesi (FRAP) ve Oksijen Radikal Absorbsiyon Kapasitesi (ORAC) kullanılarak test edilmiştir (103). On üzüm çeşidine (Laurot, Kofranka, Hiberna, Blaufrankisch, Zweigeltrebe, Erilon, Palava, Welschriesling, Cerason ve Gewürztraminer) ait üzüm çekirdeğinin antioksidan kapasitesi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), Demir indirgeyici antioksidan kapasite (FRAP), 2,2'-azino bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) ve klorofil serbest radikali (CHFR) yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. 2017 yılında 10 üzüm çeşidinin ortalama antioksidan aktivitesi DPPH yönteminde 11.624 µg/g GAE, FRAP yönteminde 14.807 µg/g GAE, ABTS yönteminde 6518 µg/g, GAE ve CHFR yönteminde 3084 µg/g GAE olarak tespit edilmiştir. Cerason üzümünün kullanılan her yöntemde yüksek antioksidan kapasiteye sahip bir üzüm çeşidi olduğu tespit edilmiştir (104). Üzüm çekirdeği ekstreleri arasında etanollü ekstrenin DPPH, FRAP ve α-tokoferol testleriyle en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan ekstre olduğu bulunmuştur (59).

Vitis vinifera'nın sulu alkollü meyve ekstresinin antioksidan kapasitesi DPPH, ABTS, FRAP ve ORAC testleri ile araştırılmıştır. *Vitis vinifera* meyvesinin IC₅₀ değerleri DPPH yönteminde 0,270 ± 0,001 mg/mL, ABTS yönteminde 0,040 ± 0,003 mg/mL, FRAP

yönteminde $0,98 \pm 0,01$ mg/mL ve ORAC yönteminde 2036 ± 46 mg/mL olarak belirlenmiştir (105).

FRAP yöntemi kullanıldığında, Hamburg Misket kırmızı üzüm çeşidinden elde edilen üzüm kabuğu ekstresinin antioksidan kapasitesi $6681,75 \pm 307,34$ $\mu\text{mol TE}/100$ g olarak bulunmuş, buna karşılık, beyaz üzüm çeşidinden elde edilen üzüm kabuğu ekstresinin antioksidan kapasitesi $5602,63 \pm 257,35$ $\mu\text{mol TE}/100$ g olarak tespit edilmiştir (106). Blaufränkisch ve Merlot üzüm kabuğu ekstrelerinin DPPH yöntemi kullanılarak yapılan antioksidan kapasite testinde Blaufränkisch, defoliasyon (yaprak döktürme) işleminden önce veraison evresinde (üzüm tanelerinin renk değiştirdiği ve benek benek olduğu dönem) DPPH radikalini süpürme kapasitesi $\%57,06 \pm 0,08$ olarak tespit edilmiştir. Merlot üzümlerinin ise çiçeklenmeden önce defoliasyon işleminden sonra elde edilen DPPH radikalini süpürme kapasitesinin $\%57.50 \pm 0.63$ olduğu bulunmuştur (60).

Beyaz ve kırmızı üzüm çeşitlerinin posa ekstrelerinin antioksidan kapasiteleri FRAP yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. FRAP yöntemine göre beyaz 130/1 çekirdeksiz üzüm çeşidinin antioksidan kapasitesi $153,80 \pm 19,28$ $\mu\text{mol TE}/100$ g iken, beyaz çekirdeksiz üzüm BX1-166 çeşidinin antioksidan kapasitesi $285,63 \pm 44,35$ $\mu\text{mol TE}/100$ 'dür. Kırmızı çekirdeksiz 2/B-56 üzüm çeşidinin kapasitesi $290,83 \pm 8,55$ $\mu\text{mol TE}/100$ g FW, kırmızı Hamburg Misket (çekirdeksiz) çeşidinin kapasitesi ise $297,46 \pm 45,05$ $\mu\text{mol TE}/100$ g FW olarak belirlenmiştir (106). Araştırmacılar tarafından çekirdeksiz kırmızı Kaliforniya üzümleri, çekirdeksiz kırmızı Victoria üzümleri ve çekirdeksiz yeşil Sincan üzümlerinin antioksidan kapasiteleri çalışılmıştır. Bu çalışmada, çekirdeksiz Kaliforniya kırmızı üzümlerinin-antioksidan kapasitesinin 7880 $\mu\text{mol Fe(II)}/\text{g FW}$ değerine sahip olduğunu göstermiştir (107).

V. vinifera L. asma filizlerinin sulu ekstrelerinin, insan keratinositlerinin (NCTC 2544) antioksidan kapasitesini artırma potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur. Bu etki önemlidir çünkü keratinositler sıklıkla oksidatif stresle karşı karşıya kalır ve yeterli antioksidan savunmaya ihtiyaç duyar (108). Liyofilize kırmızı üzüm suyu, $0,01$ μg dozlarda doksorubisin kaynaklı toksisiteye karşı kardiyoprotektif etkiler göstermiştir. Bununla birlikte, $0,01$ - $0,05$ μg arasındaki dozlarda, esas olarak meyve suyunun artan reaktif nitrojen ve antioksidan enzim seviyeleri ile karakterize edilen pro-oksidan etkilerinden dolayı

kardiyomiyositlerdeki oksidatif stresi artırdıkları gözlenmiştir (109). Antioksidan kapasite için önerilen günlük polifenol alımları değerlendirilirken bu bulgular da dikkate alınmalıdır.

Öte yandan, zengin polifenol içeriğine sahip üzüm posası ekstresi *in vitro* olarak, serbest radikalleri temizleyip peroksil ve hidroksil radikalleri tarafından indüklenen DNA hasarını inhibe etmiştir, ancak *in vivo* olarak, eritrositlerde ve kalp hücrelerinde protein karbonil gruplarını artırarak, plazma tiyobarbiturik asit reaktif maddelerini artırarak ve karaciğerde glutasyon konsantrasyonunu azaltarak oksidatif stresi indüklemiştir (110). Açıkça görülmektedir ki üzüm posası ekstresi, *in vitro* çalışmalarda *in vivo* çalışmalara kıyasla farklı şekillerde etki etmektedir. Başka bir çalışmada, üzüm posası ekstresinin antioksidan veya pro-oksidan aktiviteye sahip olabileceği, bu durumun üzüm çeşitlerine bağlı olarak değişebileceği öne sürülmüştür (33, 111).

Antipiretik Etki

100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarındaki üzüm yaprağı ekstresinin, maya enjeksiyonundan 22 saat sonra rektal sıcaklığı azaltabildiği bulunmuştur-(55, 71).

Antiviral Etki

Üzüm çekirdeğinde bulunan proantosiyanidinler grip önleyici aktiviteye sahiptir. β -aktin oranını azaltarak influenza virüsüne karşı indüklenen otofagozomların birikimini inhibe ederek antiinfluenza etkisi gösterebilir (112).

Üzümdeki bileşiklerden biri olan resveratrolün MERS-CoV hücre ölümünü azalttığı belirtilmiştir. Yüksek resveratrol konsantrasyonları ise MERS-CoV RNA replikasyonunu inhibe etmektedir. MERS-CoV ile eşzamanlı olarak veya daha sonra alınan resveratrolün MERS-CoV enfeksiyonunu önlediği gösterilmiştir (55, 113).

Resveratrolün polyomavirüslere karşı antiviral etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (114). Asma ve bazı bitkilerin aktif bileşikleri olan proantosiyanidinler, anti-influenza A aktivitesine sahiptir ve bu virüsün yaşam döngüsünün birçok aşamasında çoğalmasını engelleyebilirler (33, 112).

Kemik Kaybını Önleyici Etki

Kırmızı üzüm çekirdeği ekstresi, kemik kaybını önleyebilen proantosiyanidinler içerir. Proantosiyanidinler farelerde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı enflamasyonu azaltabilir, osteoklast farklılaşmasını, apoptozu inhibe edebilir ve proliferasyonu teşvik edebilir (55, 115).

Nöroprotektif etki

Üzüm çekirdeği ekstresi, astrositlerde IL-6 üretimini düzenleyerek H₂O₂ kaynaklı oksidatif strese nöron ölümünü önlemektedir (116). Yaşa bağlı Alzheimer hastalığının bir modeli olan SAMP8 farelerine resveratrol (1 g/kg, 2 ay) verilmesi, bilişsel bozukluğu iyileştirmiş, hayvanların ömrünü uzatmıştır (117).

Hem geleneksel hem de organik mor üzüm suyu, sıçan beynini lipit peroksit hasardan korumuş, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları artırmış ve pentilentetrazolün neden olduğu epileptik nöbetlerden birini (Nitrojen oksit) azaltmıştır (118). Üzüm yaprağı (*V. labrusca* var. *bordo*) ekstrelerinin H₂O₂ hasarı üzerinde benzer etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (119). Üzüm, beyni alüminyum nörotoksisitesinden korumuştur. Davranışsal, histopatolojik ve biyokimyasal çalışmalar bu nöroprotektif etkiyi doğrulamıştır (120).

Üzüm çekirdeği yağı, sıçanlarda gama radyasyonunun ve CCl₄'ün neden olduğu oksidatif stres üzerinde nöroprotektif etkilere sahiptir. MDA ve NO seviyelerini azaltıcı, antioksidan seviyelerini artırıcı ve ksantin oksidaz, iNOS ve TNF- α , IL-6 ve TGF- β 1 gibi pro-enflamatuvar sitokinleri aşağı regüle edici etkileri bulunmaktadır (121). Üzüm çekirdeği proantosiyanidinlerinin uygulanması, tip 2 diyabetik sıçanlarda anormal periferik sinir fonksiyonunu ve omurilikteki hasarlı sinir dokusunu iyileştirebileceği rapor edilmiştir. Ayrıca, siyatik sinirdeki Ca²⁺ aşırı yüklenmesi üzerinde de engelleyici bir etki göstermiştir (33, 122).

Yaşlanma Karşıtı Etki

Cilt yaşlanması, radyasyon ve kirleticilerden kaynaklanabilir. *trans*-resveratrol içeren üzüm çekirdeği ekstresinin yaşlanmayı geciktirici etkileri tespit edilmiştir (123). *Vitis*

vinifera L. var. *hamburger*'in, antioksidanlar açısından zengin olduğu ve cilt elastikiyetini artırabildiği için yaşlanma karşıtı ürünlerin bir bileşeni olabileceği belirtilmiştir (55, 124).

2.5. Resveratrol üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları

Antidiyabetik etki

Diyabet kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür. Resveratrolün hem doğrudan kardiyoprotektif etkileri hem de sistemik anti-diyabetik özellikleri nedeniyle çeşitli klinik öncesi çalışmalarda diyabetik kardiyomiyopatiye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir, böylece resveratrolün potansiyel terapötik kullanımının kapsamı genişletilmektedir (125).

Antifungal Etki

Resveratrol, *Pyricularia oryzae*, *Plasmopara Viticola*, *Cladosporium cucumericum* ve *Sphaeropsis sapinea* gibi çeşitli patojenik mantarlara karşı etkili bulunmuştur. Antimikrobiyal etkisinden farklı olarak antifungal etkisi ve mekanizması hala bilinmemektedir. Resveratrolün antifungal aktivitesi, *Candida albicans* üzerinde test edilmiştir. Burada resveratrolün hücre zarı üzerinde öldürücü etkileri olmadan hücreye girebileceği, aktive edilmiş metakaspaz yoluyla apoptozu indükleyebileceği ve düşük konsantrasyonlarda *C. albicans*'ta sitokrom c salınımını teşvik edebileceği tespit edilmiştir. Collado tarafından yapılan başka bir çalışma, resveratrolün tipik dozlarda (10-40 µg/mL ve 400 µg/mL) *C. albicans*'ın büyüme fazı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (126).

Antikanser Etki

Resveratrol'ün Göz, meme, rahim ağzı, böbrek, karaciğer prostat, kan, beyin, mesane, tiroid, ovaryum, yemek borusu, mide, akciğer, cilt ve kemik kanserlerinde etkileri tespit edilmiştir. Diğer antikanser ilaçlar ile karşılaştırıldığında resveratrol kullanımı sadece güvenli değil aynı zamanda uygun maliyetlidir (127).

Resveratrolün antikanser özellikleri, mitozu, enflamasyonu, apoptozu, metastazı ve anjiyogenezi kontrol eden yolları ve transdüksiyon mekanizmalarını düzenleyerek

tümörle ilgili sorunları etkili bir şekilde ele aldığı rapor edilmiştir. Resveratrol hem *in vitro* hem de insanda gözlenen, antienflamatuvar ve antikanser etkileri de dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik aktivite sergiler. Resveratrol apoptozu indüklemesinin yanısıra karsinogenez aşamalarının azaltılmasında çok önemli bir rol oynar (127, 128).

Gautam ve ark. kontamine edici tümör hücrelerinin *ex vivo* temizlenmesinin, kemik iliği nakli yapılan hastalarda nüksetme sıklığını azaltabileceğini bulmuştur (129). Bu çalışmada resveratrolün fare (32Dp210 ve L1210) ve insan (U-937 ve HL-60) lösemi hücre dizilerine karşı hücre proliferasyonunu inhibe ederek antilösemik aktivite sergilediğini göstermişlerdir. Resveratrole kronik maruz kalma aynı zamanda normal hematopoietik progenitör hücrelerin klonal büyümesini de inhibe etmiştir. Resveratrolün hematopoietik progenitör hücreler üzerindeki inhibitör etkisi kısmen geri dönüşümlüdür, oysa lösemi hücreleri üzerindeki inhibitör etkisi büyük ölçüde irreversibldir. Lösemi hücrelerinin resveratrol tarafından inhibisyonu, nükleozomal DNA fragmentasyonunu (apoptoz) içermektedir. Öte yandan resveratrol normal hematopoietik progenitör hücrelerde spontan apoptozu indüklememiş veya artırmamıştır. Tedavi edilmemiş ve resveratrol ile tedavi edilmiş kemik iliği üzerinde yapılan *in vivo* deneyler, ölümcül radyasyona (10 Gy) maruz bırakılan farelerin benzer hayatta kalma oranlarına, hematolojik iyileşmeye ve yeniden yapılandırılmış hayvanların kemik iliğinde mevcut hematopoietik progenitör hücre sayısına sahip olduğunu göstermiştir. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar resveratrolün progenitör hücrelerin hematopoietik aktivitesinde önemli bir kayba neden olmadan kemik iliği otogreftlerinden lösemi hücrelerini *ex vivo* farmakolojik olarak ortadan kaldırma potansiyelini göstermektedir. Yeni teşhis edilmiş AML hastalığı olan beş hastadan alınan taze AML kemik iliği hücrelerinde koloni oluşturan hücre proliferasyonunun doza bağlı bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu da resveratrolün AML hücrelerinin güçlü bir *in vitro* inhibitörü olduğunu ve bu bileşiğin gelecekteki AML tedavilerinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (130).

Antimikrobiyal Etki

Resveratrol'ün antibakteriyel etkileri gram pozitif ve gram negatif bakterilerde tespit edilmiştir. *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

Porphyromonas gingivalis, *Ralstonia solanacearum*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium tuberculosis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE), *Xylella fastidiosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia stuartii*, *Arcobacter cryaerophilus*, *Arcobacter butzleri*, *Salmonella enterica Typhimurium*, *Salmonella enterica serovar Enteritidis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* ve *Enterococcus faecalis* gibi bakterilerde resveratrolün etkili olduğu görülmüştür (126) .

Gastrik hücre hatlarının resveratrol (75 µM ve 100 µM, 72 saat) ile ön inkübasyonu, *Helicobacter pylori* ile enfekte olmuş hücreler tarafından IL-8 salgılanmasını inhibe etmiştir. Resveratrol (1-100µM) *Helicobacter pylori* kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini inhibe etmiştir (131).

Resveratrolün bakterisidal aktiviteden ziyade bakteriyostatik aktiviteye sahip olduğunu bildirilmektedir ve bunun tersine, diğer birçok çalışma, bileşiğin bakteriyostatik etkilere ek olarak bakterisidal etkilere de sahip olduğunu bulmuştur. Laboratuvar modellerinden elde edilen kanıtlar, resveratrolün bu enfeksiyonları doza bağlı bir şekilde önleyebileceğini veya iyileştirebileceğini göstermektedir (126).

Antiparaziter Etki

Resveratrolün antiparaziter aktivitesi *Leishmania amazonensis*, *Setaria paris* ve *Trypanosoma cruzi*'ye karşı değerlendirilmiştir. Resveratrol, *Leishmania amazonensis*'te antipromastigot ve antimastigot etkiler sergilemiş, promastigotların yüzdesini artırarak mitokondriyal potansiyeli azaltarak ve makrofajlardaki arginaz aktivitesini azaltarak parazitleri ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmanın sonuçları, *trans*-resveratrol analoglarının *Leishmania amazonensis*'e karşı aktif olduğunu ve promastigotların tesadüfi ölümlerine neden olduğunu göstermiştir. Resveratrol, metamastigot oluşumunu teşvik ederek, epimastigot büyümesini azaltarak ve hücre içi amastigot farklılaşmasını ve/veya replikasyonunu önleyerek *Trypanosoma cruzi*'ye karşı güçlü antiparaziter etkiler sergilemiştir (126).

Antiplatelet aktivite

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, resveratrolün (10-1000 μM dozlarında) *in vitro* kollajen kaynaklı trombosit agregasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ileri sürmektedir (132).

Cilt Beyazlatıcı Etki

Resveratrol tirozinaz aktivitesini modüle etme yeteneğine sahiptir (133, 134). Bu enzim, reaksiyon merkezinde Cu^{2+} iyonları bulunan bir oksidoredüktazdır. Tirozinin L-DOPA'ya (L-3,4-dihidroksifenilalanin) ve ardından L-dopakinona oksidasyonunu katalize eder. Cilt beyazlatıcı maddelerin etki mekanizması enzimatik, hormonal, kimyasal ve biyokimyasal reaksiyonların etkileşimi yoluyla ortaya çıkabilir. Resveratrolün melanojenik genlerin transkripsiyon sonrası düzenlenmesini etkilediği gösterilmiştir. Çalışmalar, resveratrolün insan melanositlerindeki tirozinaz mRNA'sını, tirozinazla ilişkili proteinler 1 ve 2'yi, mikroftalmi ile ilişkili transkripsiyon faktörünü (MITF) ve dopakrom tautomerazın (DCT) ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ek olarak resveratrolün, UVB ile uyarılmış kobay derisinde *in vivo* hiperpigmentasyonu önemli ölçüde azalttığı ve α -melanosit-stimulating hormone (α -MSH) ile uyarılmış B16 melanom hücre hatlarında tirozinaz ile ilişkili protein 2'yi azaltarak melanin üretimini inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca resveratrol ve onun analogları resveratrol triasetat ve resveratrol triglikolatın da melanositlerdeki tirozinaz aktivitesini inhibe edebileceği veya melanomayı azaltabileceği bildirilmiştir. Melanositler melanogenez sürecini azaltmak için çoğalır. Resveratrolün şelasyon yeteneği aynı zamanda tirozinaz reaksiyon merkezindeki Cu^{2+} iyonları yoluyla tirozinaz aktivitesini modüle etmek için de kullanılabilir. *In vitro* ve *in vivo* koşullar altında yapılan gözlemler, resveratrol ve onun kozmetik formülasyonlardaki analoglarının beyazlatıcı bileşenler olarak görev yapabileceğini doğrulamaktadır. Yaşlanma karşıtı ürünlerin işlevlerinden biri de yaşa bağlı olarak veya güneş nedeniyle oluşan çillerin oluşumunu önlemektir. Bu nedenle, resveratrolün tirozinaz aktivitesini etkileme olasılığı, hiperpigmentasyonu önlemek için üretilen yaşlanma karşıtı preparatlar vasıtasıyla önemli uygulama alanına sahiptir (135).

Fitoöstrojenik Etki

Resveratrolün östrojen reseptörlerine bağlandığı bilinmektedir ve düzenli şarap tüketiminin perimenopozal semptomları azaltabileceğine ve osteoporozu önleyebileceğine dair kanıtlar vardır. Resveratrolün kemik koruyucu etkilerinin hormon replasman tedavisine (HRT) benzer olduğu ve meme kanseri riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (136).

Fitoöstrojenler, östrojenin potansiyel riskleri olmadan cilt yaşlanmasını yavaşlatmak için olası seçici sitoplazmik ve membran yüzeyi östrojen reseptörü agonistleri olarak araştırılmaktadır. Östrojenlerin dermisin su tutma kapasitesini artırabildiği, glikozaminoglikan içeriğini artırabildiği, cilt elastikiyetini ve kollajen içeriğini koruyabildiği ve kırışıklıkları azaltabildiği bilinmektedir ancak resveratrol gibi stilben fitoöstrojenleri hakkında spesifik veriler eksiktir (136, 137).

Göz Üzerine Etki

Resveratrolün damar hasarını engellediği ve damarların gevşemesini sağladığı ispatlanmıştır, Bu da onu, bozulmuş oküler perfüzyonla ilişkilendirilen göz bozuklukları için potansiyel bir tedavi haline getirmektedir (138). Ancak resveratrolün en etkili kullanım yöntemini belirlemek ve bunun insanlar üzerindeki etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

65 yaş üstü kişilerde geri dönüşümsüz görme bozukluğunun önde gelen sebepleri arasında yer alan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), diğer adıyla sarı nokta hastalığı gözün retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerinin nörodejenerasyonu sonucu görme kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Bugüne kadar etkin bir tedavisi yoktur. YBMD'nin farmakoterapisi hala istenen düzeyde olmasa da antioksidan tedaviler ile hastalığın seyri yavaşlatılmaktadır. Güçlü antioksidan özelliğe sahip polifenollerin oksidatif hasara karşı doğrudan reaktif oksijen türlerini (ROS) süpürme dışında, kronik inflamasyon ve apoptotik yollar üzerinden nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir. Resveratrol ile omega-3 yağ asitlerinin kombinasyonunun, ARPE-19 hücrelerinde oluşturulan YBMD modelinde apoptotik hücre yollarından olan MAPK yolağının bozulması, hücre sel büyüme yolları üzerinde etkili VEGF-R2 ve VEGF'yi

kodlayan genin transkripsiyonunun bozulması yoluyla retina hücreleri için VEGF-A salgılanmasını azaltarak YBMD'ye karşı koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir (139, 140).

İmmün Sistem Üzerine Etki

Araştırmacıların resveratrol ve türevlerine olan ilgisi, bu molekülleri içeren çok sayıda patentin alınmasına yol açmıştır. Bu patentlerden bazıları resveratrol ve türevlerinin bağışıklık hücrelerini doza bağlı bir şekilde modüle edebildiğini, düşük dozların immün sistemi uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu ve daha yüksek dozların immün baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar umut verici olsa da, otoimmün bozukluklarda fitokimyasalların kullanımını araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (43).

Kardiyovasküler Etki

Resveratrolün kardiyoprotektif (kalp koruyucu) etkileri olduğu düşünülmektedir. Daha önceki çalışmalar, kötü huylu kolesterol (LDL) oksidasyonunu azalttığını, trombosit agregasyonunu engellediğini ve ateroskleroz (yağlı maddelerden oluşan plaklar ile damar daralması) karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir.

Karaciğer hücre kültürü çalışmalarında, kırmızı üzümün hepatik LDL reseptör aktivitesini ve hidroksi-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz aktivitesini artırdığı da saptanmıştır (141). Şarap veya resveratrol açısından zengin üzüm takviyesi tüketiminin kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceğini ve dolaşım sistemi sağlığını geliştirmeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak yaşlı erişkinlerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmayacağı da belirtilmektedir (142, 143).

Resveratrolün alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığına karşı etkinliğine ilişkin veriler ise çelişkilidir (144).

Özellikle koroner kalp hastalıkları üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve Fransız toplumunda yağ/kolesterol bakımından zengin besinlerin sıklıkla tüketilmesine rağmen koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin az görülmesinde, orta düzeyde şarap tüketimiyle resveratrol alımının etkisi olduğu düşünülmektedir (Fransız paradoksu) (136).

Bir polifenol olan resveratrolün, damar kasılmasını (vasküler tonus) düzenleyici ve pıhtı çözücü (anti-platelet) etkileri de saptanmıştır (145) .

Resveratrolün koruyucu etkilerinin, kardiyak kök/progenitör hücre bölümlerinin ve olgun kalp hücrelerinin fonksiyonel kapasitesini koruyarak, inflamasyonu azaltarak kardiyak ortamı iyileştirerek ve diyabetik hastalarda olumsuz kardiyak ventriküler yeniden yapılanmayı azaltarak diyabetik sıçanlarda kardiyovasküler fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu da ventriküler fonksiyonun belirgin bir şekilde yenilenmesine yol açmaktadır (146).

Nöroprotektif Etki

Resveratrolün Alzheimer hastalığıyla ilişkili β -amiloidin parçalanmasını teşvik ettiği ve antioksidan etkilerle ilgisi olmayan spesifik mekanizmalar yoluyla *in vitro* β -amiloid toksisitesine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Mitojenle aktiveleşen mitojen aktif protein kinaz (MAPK), beynin öğrenme ve hafıza merkezlerinde aktiftir ve sinir dokusundaki resveratrol aktivitesini yükseltir. Resveratrol ayrıca nöronal AMP kinazı da aktive eder.

Sıçan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar resveratrolün beyni travmaya karşı koruma kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Gerbil felç modellerini içeren ayrı bir deneyde, şah damarı tıkanması sırasında veya sonrasında resveratrolün uygulanması serebral iskemik hasarda kayda değer bir azalmayla sonuçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma, resveratrolün kan-beyin bariyerine nüfuz etme kabiliyetine dair kanıtlar da sağlamıştır (136).

Resveratrol, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve alkolün neden olduğu nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta nöroprotektif etki sergiler. Resveratrolün koruyucu etkileri, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri yanısıra mitokondriyal fonksiyonları artırdığı ve bunların SIRT1/AMPK/PGC1a yolu ve vitagenler yoluyla oluşumunu teşvik ettiği, böylece oksidatif stresin neden olduğu zararlı sonuçları hafiflettiği gösterilmiştir. Ek olarak resveratrol, kolinerjik nörotransmisyonu azaltır, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün ekspresyonunu azaltır, oksidatif stresi hafifletir, β -amiloid peptitlerin temizlenmesini

kolaylaştırır, APP'nin anti-amiloidojenik bölünmesini teşvik eder ve nöronal apoptozu azaltır (25, 147).

Resveratrolün güçlü anti-enflamatuvar ve anti-oksidatif etkilere sahip olduğu gösterildiğinden, resveratrolün nörolojik bozukluklar için yararlı olabileceği varsayımında bulunulmuştur.

Yaşlanma Karşısı ve Antienflamatuvar Etki

Resveratrolün yaşlanmayı yavaşlatıcı hatta yaşam süresini uzatıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunu insülin duyarlılığını, sirtuin geninin enzimatik aktivitesini ve mitokondri sayısını artırarak, buna ilaveten antioksidan kapasitesi ile gerçekleştirmektedir. Antienflamatuvar etkisi ile doku hasarını önleyerek cilt yapısını korur (148).

Yapılan araştırmalarda resveratrolün *Saccharomyces cerevisiae* maya hücrelerinin ömrünü uzatabildiği gözlenmiştir. Bu süreç, Sirtuinin (Sir2) artan aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir ve bunun memelilerdeki karşılığı ise SIRT1 proteindir. Sir2 homologları, DNA onarımında rol oynayabilir ve hücrelerde lipogenez ve yağ depolanmasından sorumlu genlerin inhibitörleri olarak görev yapabilirler. SIRT1 ise, hücreleri kanserden koruyan p53'e bağlı apoptozda peptit deasetilasyonunda rol oynar. Araştırmalar, resveratrolün *Saccharomyces cerevisiae*'nin ömrünü yaklaşık %70 oranında uzatabildiğini göstermektedir; bu durum, diyetdeki kalorinin azaltılması sırasında Sir2 proteininin uyarılmasıyla ilişkili olabilir. Buna karşılık resveratrol, *in vitro* insan SIRT1 aktivitesini artırır, böylece hücreleri apoptozdan korur (149, 150). Resveratrolün SIRT1'i aktive ettiği, böylece yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin metabolik fonksiyonlarını iyileştirerek ömrünü uzattığı belirlenmiştir. Resveratrolün ayrıca, DsbA-L proteininin (disülfid A oksidoredüktaz benzeri protein) aktivasyonu yoluyla adipositlerde ekspresyonu ve adiponektin multimerizasyonunu uyararak obeziteyi önlediği bulunmuştur (151).

Resveratrol ayrıca cildi foto yaşlanmaya karşı da korumaktadır. Tüysüz farelerde yapılan *in vivo* çalışmalar, UVB ışınlanmasından önce tek doz resveratrol uygulamasının cilt ödemi önemli ölçüde azalttığını ve UVB'nin indüklediği H₂O₂ üretimini azalttığını, ayrıca lipid peroksidasyonunu sınırladığını ve lökosit infiltrasyonunu azalttığını bulmuştur (152). Ayrıca resveratrolün normal insan keratinosit kültürlerinde NF-κβ (Nükleer transkripsiyon

faktörü kappa B) yolunun UVB kaynaklı aktivasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir. NF- κ B, hücre içi sinyallemede ve vücudun patogeneze karşı savunmasında rol oynayan bir proteindir ve enflamatuvar süreçlerde rol alır. Çoğu hücrenin sitoplazmasında doğal olarak inaktif formda bulunur ve p50 ve p65 öncü proteinleri ve inhibitör I κ B proteini ile bir kompleks oluşturur. Polifenoller sadece I κ B kinazı inhibe etme yeteneği sergilemekle kalmaz, böylece I κ B'nin fosforilasyon ve bozunma sürecini bloke eder, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler TNF- α , IL-1'i de azaltır. Resveratrolün bu aktivitesi *in vitro* olarak gösterilmiştir (153-155). Resveratrol, NF- κ B transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu ve UVB radyasyonu tarafından tetiklenen I κ B'nin fosforilasyonunu ve bozulmasını sınırlayarak insan keratinositlerinin korunmasını başarılı bir şekilde etkileyebileceği gösterilmiştir (155-157).

Sticozzi ve ark. resveratrolün *in vitro* 10 μ M dozunda insan keratinositlerini sigara dumanına maruz kalmanın neden olduğu B1 reseptör protein ekspresyonundaki azalmaya karşı koruyabildiğini ve insan keratinositlerinde sigara dumanının neden olduğu reaktif oksijen türlerini ve karbonil oluşumunu azaltabildiğini de göstermiştir (158, 159).

Ayrıca HaCaT hücre hattını kullanan *in vitro* çalışmalar resveratrolün keratinositleri UVA radyasyonundan koruduğunu göstermiştir. UVA radyasyonunun ve diğer stres faktörlerinin etkisi altında, serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri, özellikle süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit, oksidatif strese neden olabilir. Sonuç olarak keratinositler IL-1 ve TNF- α 'yı serbest bırakır. Bu, AP-1 transkripsiyon faktörü kompleksinin sentezini uyarır ve NF- κ B faktörlerini aktive eden MAPK aktivasyonu ile sonuçlanır. Matriks metaloproteinaz aktivitesini indükler, böylece fibroblastlarda kollajen sentezi sürecinden sorumlu genlerin ekspresyonunu düzenlemekten sorumlu hücre içi sinyal yollarına müdahale eder. Bu sürecin sonucunda tip I ve III kolajenin bozulması, elastin ve hyaluronik asidin bozulması sonucu fibröz deri lezyonları oluşur. Resveratrolün koruyucu aktivitesinin mekanizması, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuyla mücadele etme ve lipid oksidasyon süreçlerini önleme yeteneği ile ilgilidir. Bu bileşiğin keratinositlerin canlılığını ve çoğalma yeteneklerini etkilediği, malondialdehit konsantrasyonlarını azalttığı ve süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan hücresel enzimleri koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca AP-1 ve NF- κ B transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu azaltarak kolajen ve elastin bozunma süreçlerini ve ciltte enflamasyonu sınırlandırır. Bu

nedenle resveratrolün, yaşlanma karşıtı kozmetiklerde cildi fotoyaşlanmadan korumak için aktif madde olarak da kullanılabilmesi belirtilmektedir(160).

Gonç ve ark., *trans*-resveratrol içeren topikal bir formülasyonun, kimyasal peeling sonrası sığınlarda cilt iyileşmesi ve yenilenmesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Araştırmalar, resveratrolün daha fazla kolajen üretimini etkileyerek dermal ve epidermal kalınlığı artırdığını, bunun da cildin sıkılığını ve elastikiyetini artırabileceğini, cilt gençleşmesine ve daha az kırışıklığa yol açabileceğini bulmuştur (161).

Resveratrolün aynı zamanda eritemi azaltma özelliği de bulunmaktadır (162).

Sonuç olarak resveratrol, antioksidatif, antienflamatuvar, antitümöral, antiviral, antidiyabetik, kardiyoprotektif, göz hastalıklarına karşı koruyucu, fitoöstrojen ve yaşam uzatıcı özellikleri nedeniyle birçok yönden tıbbi değeri olan fitokimyasallardan biridir (113, 138, 163-165). Özellikle koroner kalp hastalıkları üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve Fransız toplumunda yağ/kolesterol bakımından zengin besinlerin sıklıkla tüketilmesine rağmen koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin az görülmesinde, orta düzeyde şarap tüketimiyle resveratrol alımının etkisi olduğu düşünülmektedir (Fransız paradoksu) (43, 48). Kardiyak hasarın akut ve kronik modellerinde resveratrol miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının şiddetini azaltmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu, yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (166). Son yıllarda resveratrol ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu kanserde farklı yollarda gösterdiği etkiler üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle renkli üzüm çeşitlerinin kabuk kısmında yüksek miktarda resveratrol sentezlenmektedir (0.30-14.10 mg/g yaş ağırlık; 9.30-78.50 mg/g kuru ağırlık). Bu bileşiğin, kanserin pek çok aşamasında durdurucu ve engelleyici özelliği olduğu belirlenmiştir (43, 163, 165).

2.6. Resveratrol Üzerinde Klinik Çalışmalar

Resveratrolün *in vitro* ve hayvanlardaki antikanser etkilerine ilişkin çok sayıda veri bulunmasına rağmen insanlarda çok az klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sınırlı veri sağlamaktadır.

Akne Karşıtı Etki

Acne vulgaris yaygın, uzun süreli bir cilt rahatsızlığıdır. Sebore bölgelerinde enflamatuvar olmayan lezyonların (komedonlar) ve enflamatuvar eksüdaların (papüller, püstüller) varlığı ile karakterizedir. Aknenin birçok nedeni vardır, ancak üç ana faktör tanımlanabilir, bunlar artan sebum üretimi, foliküler hiperkeratoz (epidermisin aşırı büyümesi) ve *Propionibacterium acnes* kolonizasyonudur. Resveratrol, öncelikle *Propionibacterium* aknesine karşı antibakteriyel özellikleri nedeniyle sivilce gelişimini engelleme kapasitesine sahiptir, aynı zamanda sebum üretimini de azaltır. Fabbrocini ve ark. resveratrol içeren bir hidrojel 20 akne hastasının yüzüne 60 gün boyunca uygulayarak sivilceleri iyileştirici etki gösterdiğini göstermişlerdir (167). Sivilceler ortalama %53,75 oranında, mikrokomedon alanı ise ortalama %66,7 oranında azaltılmıştır. Ek olarak resveratrolün *Propionibacterium acnes*'e karşı benzoil peroksit ile kıyaslanabilir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bunun yanısıra herhangi bir toksik etki göstermediği bulunmuştur. Resveratrolün akne tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olacağı ifade edilmektedir. Son araştırmalar, resveratrolün akneye neden olan cilt bakım ürünlerine dahil edilebileceğini ve ayrıca cildi güneş ışığına maruz kalmaktan koruyabileceğini göstermiştir. Ancak bu hipotezlerin doğrulanması için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (135).

Antidiyabetik Etki

Tip 2 diyabetli hastalarda resveratrol'ün üç ay boyunca 250 mg/gün dozda uygulamanın ardından glisemik kontrol ve ilişkili risk faktörleri düzelmiştir. Resveratrol ortalama hemoglobin A1c'yi, sistolik kan basıncını, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-C), toplam kolesterolü, üre nitrojenini ve toplam proteini de azaltmıştır (168).

Başka bir çalışmada günde 1 gram resveratrolün Tip 2 diyabetli hastalarda sistolik kan basıncını, açlık kan glukozunu, HbA1c'yi, insülini ve insülin direncini azalttığı, HDL'yi artırdığı bildirilmiştir (169).

Ayrıca, günde iki kez 50 mg doz alındığında Tip 2 diyabetli hastalarda ayak ülserlerinin boyutu azalmıştır (170).

Resveratrol, diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını artırabilir, arteriyel sertliği iyileştirebilir ve oksidatif stresi azaltabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda, iki farklı çalışmada günlük 250-1000 mg resveratrol dozunun LDL-kolesterolde önemli bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, sırasıyla resveratrol 150 mg/gün ve 500 mg/gün ile tedavi edilen sağlıklı obez erkeklerde ve sağlıklı yetişkin sigara içenlerde plazma trigliserit düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (171).

Diğer çalışmalarda, diyabetik hastalarda resveratrolün kemik yoğunluğunu, metabolizma ve enflamasyonda önemli bir protein olan SIRT-1 seviyeleri üzerinde fayda sağladığını öne sürmektedir. Romatoid artrit ve osteoartritte semptomları iyileştirmeye yardımcı tedavi olabileceği belirtilmektedir (172) .

11 randomize klinik çalışmanın güncel bir meta-analizi, resveratrolün diyabetik hastalarda glisemik kontrolü ve insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirdiğini ancak diyabetik olmayanlar için bunun geçerli olmadığını göstermiştir. Resveratrol dozajı 2 haftadan 6 aya kadar bir süre 8-1500 mg/gün arasında değişmiştir. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalığı, obezite ve metabolik sendromu olan katılımcılar ile sağlıklı gönüllüler üzerinde denemeler yapılmıştır. Çalışmaların 8'inde vücut kitle indeksi 25 veya daha fazla (kg/mg² cinsinden) aşırı kilolu veya obez hastalar yer almıştır. Diyabetik hastalarda açlık glukozunda (-35,22 mg/dL), açlık insülin konsantrasyonlarında (-4,55 mikroünit/mL), HbA1c'de (-0,79%) ve insülin direncinde (-35,22 mg/dL) anlamlı azalmalar yaşanmıştır. Tip 2 diyabetli hastaların dahil edildiği klinik çalışmalarda resveratrolün en belirgin kardiyovasküler faydaları sağladığı gösterilmiş olmasına rağmen, resveratrolün diyabetik kardiyomiyopatiye karşı koruyucu etkisi hakkında hala klinik veri bulunmamaktadır. Diyabetik kardiyomiyopati, diyabet tanısından sonra geç geliştiğinden, resveratrolün diyabetik kardiyomiyopatideki etkisini değerlendirmek için uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (173, 174).

Antioksidan Kapasite

Hastalara günde iki kez 400 mg resveratrol verildiğinde antioksidan kapasite gözlenmiştir. Plazma protein karbonil içeriği ve insan periferik kan mononükleer hücreleri seviyeleri azalırken plazma toplam antioksidan kapasitesi ve toplam tiyol içeriği yanısıra Nrf2 ve SOD ekspresyonu önemli ölçüde artmıştır (175).

Antiplatelet Aktivite

Goldberg ve arkadaşları, sağlıklı insan deneklerine resveratrolün oral dozunu (25 mg/70 kg) verdikten sonra, bileşiğin serumda ve idrarda öncelikle glukuronid ve sülfat konjugatları olarak görüldüğünü ve tüketimden yaklaşık 30 dakika sonra serumda pik konsantrasyonlara (10-40 nM) ulaştığını, serbest polifenollerin maksimum serum konsantrasyonunun %1,7-1,9'unu oluşturduğunu ve bunun %80'den fazlasının emildiğini bildirmişlerdir (176). Pace-Asciak ve arkadaşları üzüm suyundan *trans*-resveratrolün biyolojik olarak aktif ve ateroskleroz riskinin azalmasına yol açabilecek miktarlarda emilebildiğini belirtmişlerdir. Kırmızı şarapların (beyaz şarapların 20 kat daha az polifenol içeriği bulunmakta) yüksek polifenol içeriğe sahip olduğu ve bu trombosit agregasyonunu önlemede üzüm sularından daha etkili olduğu gösterilmiştir (177).

Resveratrol 4 mg/kg/gün konsantrasyonunda insanlarda ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe eder, ancak serum lipit düzeylerini değiştirmez. Resveratrol ayrıca insanlarda plazma adenozin ve kan nükleozid düzeylerini de artırır (178, 179).

Cilt Yaşlanmasına Karşı Etki

Resveratrolün yaşlanma karşıtı etkileri klinik çalışmalarda da gözlenmiştir. 40-60 yaş arası 55 kadın üzerinde yapılan 12 haftalık bir klinik çalışmada, resveratrol (%1), baykalin (%0,5) ve E vitamini (%1) içeren bir gece kreminin kullanımıyla ciltte iyileşmeler gözlenmiştir. Foto yaşlanma sürecinin neden olduğu değişiklikler klinik olarak değerlendirildiğinde 12 haftalık kullanımdan sonra cilt sıkılığında ve elastikiyetinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme, ince çizgilerin yumuşaması ve renk değişikliğinin azalması gözlenmiştir (180). Kırmızı kan hücrelerini çevreleyen alanın ultrason ölçümleri, cilt kalınlığında %18,9'luk bir iyileşmenin olduğunu göstermiştir. Resveratrol, baykalin ve E vitamini içeren preparatların etkisi esas olarak listelenen kozmetik bileşenlerin yüksek

antioksidan aktivitesinden ve bunların hem oksijenaz-1 (HO-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü A (VEGFA) ve kolajen III α üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır (180). Tedavi edilen ciltte hem oksijenaz-1 ekspresyonu artar, böylece hücreler serbest radikallerin sitotoksik etkilerinden korunur. Heme oksijenaz-1 ekspresyonu Nrf2 transkripsiyon faktörünü aktive eder (180, 181). Bu nedenle Nrf2 ve ARE'nin aktivasyonu hücrel antioksidan yanıt sürecinde önemli bir adımdır. Bu, ksenobiyotiklerin, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin dönüşümünden kaynaklanan elektrofilik metabolitleri nötralize eden ve hücrel oksidatif potansiyeli stabilize eden sitoprotektif proteinleri kodlayan genlerin eksprese edilmesini mümkün kılar (182, 183). 12 haftalık bir çalışmanın ardından VEGF ekspresyonundaki azalmanın, kan damarı geçirgenliğindeki azalmayı doğrudan etkilediği, dolayısıyla cilt kızarıklığını ve iltihabını azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca tip III kolajen üretiminde de hafif bir artış gözlenmiştir. Bu çalışma resveratrol, baykalin ve E vitamininin cilt yaşlanmasını yavaşlatabildiğini doğrulamıştır.

Buonokore ve ark. tarafından resveratrol ve proantosiyanidin içeren bir besin takviyesi alan 50 denek üzerinde plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma yürütülmüştür. 60 günlük tedaviden sonra cildin nemlenmesinde ve elastikiyetinde iyileşmeler gözlenirken, cilt pürüzlülüğü ve kırısklık derinliğinde azalma da gözlenmiştir. Bu çalışma, resveratrol takviyesinin cilt parametrelerini iyileştirdiğini ve yaşlanma karşıtı etkiler gösterdiğini doğrulamıştır (184).

Resveratrol, yeşil çay polifenoller ve kafein içeren bir formülasyonun yüz kızarıklığını azaltmasını test etmek üzere 8-12 hafta boyunca günlük olarak kullanan 16 kişide test edilmiştir. Sonuçta 6 haftalık kullanımdan sonra yüzdeki kızarıklığın azaldığı gözlenmiştir (135).

Kardiyovasküler Etki

Tansiyon üzerine resveratrolün etkilerini içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde yüksek doz resveratrolün (>150 mg/gün) tansiyonu düşürücü etkisi olduğu, düşük doz resveratrolün ise tansiyon üzerinde etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Ancak burada saf resveratrol yerine resveratrol bakımından zengin ekstre kullanılmıştır. Çalışmada resveratrolün tansiyon düşürücü etkisinin doğrudan vazodilatör (damar genişletici) etkiden mi yoksa metabolik bozuklukların düzeltilmesinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir.

Bununla birlikte, bu çalışmaya katılanların büyük ve küçük tansiyonları sırasıyla ortalama 109 ve 66 mm Hg olmak üzere optimum düzeydedir. Bu nedenle, resveratrolün yüksek tansiyonlu bireylere uygulanması durumunda resveratrolün tansiyon düşürücü etkisinin daha belirgin olması muhtemeldir. Bu düşünceyle tutarlı olarak resveratrolün, yüksek tansiyon ve dislipidemisi (kandaki yağ, kolesterol ve diğer lipit türevlerinin anormal seviyelerde olması durumu) olan hastaların kan damarlarında Ach (asetilkolin) ile uyarılmış vazorelaksasyonu (damar basıncının azalması) artırdığı, ancak yüksek tansiyonu olmayan ve dislipidemik olmayan kişilerin damarlarında bu durumun olmadığı gösterilmiştir. Yüksek tansiyonlu hastalarda resveratrolün kan basıncını düşürücü etkisini araştıran bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır(146).

Statinlerle tedavi edilen ve yüksek kalp-damar hastalığı riski taşıyan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, 6 ay boyunca 8 mg resveratrol içeren resveratrol bakımından zenginleştirilmiş 350 mg üzüm ekstresinin günlük olarak tüketilmesi, oksitlenmiş LDL kolesterolünde %20'lik bir azalmaya neden olurken, LDL'de yalnızca %4,5'lik düşük bir azalmaya neden olmuştur. Bu da resveratrolün antioksidan etkisinin LDL kolesterol düşürücü etkisinden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada polifenolik bileşiklerin bir karışımı kullanıldığından, bu etkinin tek başına resveratrol'den ziyade, resveratrol ile diğer polifenolik bileşikler arasındaki sinerjistik etkiye atfedilebilir(185).

Bahsedilen bu çalışmaların aksine, diğer bazı çalışmalarda resveratrolün lipit profili üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır; 7 klinik çalışmanın meta-analizi, resveratrolün plazma lipit konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, bu meta-analizde, çalışma popülasyonlarının küçük boyutu ve heterojenliği, heterojen çalışma tasarımları, resveratrol dozu ve resveratrol desteğinin süresi dahil olmak üzere çeşitli sınırlamalardan bahsedilmiştir. Bu sınırlamalara ek olarak, çalışmada saf resveratrol yerine resveratrol açısından zengin ekstraktların kullanılması da potansiyel olarak sonuçları karıştırmaktadır (186). Bu nedenle, resveratrolün anti-aterosklerotik etkisinin, resveratrolün yalnızca plazma lipit profili değil, aterosklerotik süreçte yukarıda belirtilen tüm adımlar üzerindeki etkisini değerlendiren geniş, uzun vadeli, iyi kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Resveratrolün iskemik kalp hastalığı olan bireylerdeki etkisi birkaç klinik çalışmada araştırılmıştır. Resveratrol, kalsiyum fruktoborat (CF) ve bunların kombinasyonunun oral yoldan uygulanmasının, stabil anjina pektorisli hastalarda çeşitli belirteçleri iyileştirdiği gösterilmiştir. CF'nin resveratrolün biyoyararlanımını iyileştirdiği ancak bunu doğrulamak için plazma seviyelerinin ölçülmemiş olduğu belirtilmektedir. Bu çalışma randomize, çift-kör, aktif kontrollü ve üç gruba paralel olarak yapılmıştır. Toplamda 116 hasta dört gruba ayrılmıştır. 29 hasta kontrol grubu, 29 hasta 20 mg/gün resveratrol, 29 hasta 20 mg/gün resveratrol ve 112 mg/gün CF ve 29 hasta 112 mg/gün CF almıştır. Çalışma 60 gün boyunca yürütülmüş ve bu süre boyunca hastalar normal tedavi almaya devam etmiştir. Enflamasyonun bir biyobelirteci olan yüksek hassasiyetli C-reaktif proteininde ve kalp fonksiyon bozukluğunun bir biyolojik belirteci olan BNP'nin N-terminal prohormonunda (NT-proBNP) dramatik azalmalar her üç grupta da gözlenmiştir. Ancak en fazla azalma CF grubunda ve CF ve resveratrol gruplarında meydana gelmiştir. Lipit profilleri (LDL ve HDL kolesterolleri ve trigliseritler) de tedavi grupları arasında hafif iyileşme göstermiştir. Deneklerin yaşam kalitesi tedavi grupları arasında özellikle stabil anjina pektorisli hastalarda dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve en etkili kombinasyon CF + resveratrol olarak belirlenmiştir (187) .

Kalp krizi geçiren hastalarda resveratrol tedavisinin etkilerini inceleyen bir klinik çalışma yapılmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma, 3 ay boyunca yaş ortalaması 66,3 olan 26 erkek ve 14 kadın hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalara tedavi boyunca standart ilaçlarla birlikte plasebo veya 10 mg/gün resveratrol verilmiştir. Resveratrol ile tedavi edilen hastalarda, büyük tansiyonda ılımlı bir artışla birlikte küçük tansiyon önemli ölçüde iyileşmiş, endotel fonksiyonu iyileşmiş, kırmızı kan hücresi deformasyonu artmış, trombosit agregasyonu inhibe edilmiş (aspirine karşı artan hassasiyet ile) ve LDL kolesterol seviyeleri azalmıştır. Bu hastalarda resveratrolün kardiyomiyositler (kalp kası hücreleri) üzerinde doğrudan bir etkisinin olup olmadığı bilinmemekle birlikte kalp krizi sonrası hastalara resveratrol tedavisinin, reçete edilen diğer terapötik ajanlarla birlikte verilmesi halinde ikincil kalp krizi riskini azaltmak için umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (188, 189) .

Kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda resveratrol tedavisinin etkilerini konu alan yayın bulunmamaktadır.

Resveratrolün etkinliğine ilişkin klinik veriler hala sınırlı olduğundan, kalp-damar rahatsızlığı olan bireylerin tedavisinde potansiyel yararlı etkilerini doğrulamak veya çürütmek zordur. İnsanlar üzerinde birkaç deneme olmasına rağmen, resveratrolün kardiyovasküler etkileri çift-kör, plasebo kontrollü büyük bir klinik çalışmada hiçbir zaman test edilmemiştir ve yayınlanmış en büyük klinik araştırmaya yalnızca 66 hasta katılmıştır.

Resveratrolün kalp-damar sistemi üzerindeki faydalı etkilerinin çoğu, öncelikli olarak diyabet ve/veya diğer metabolik hastalıklara odaklanan klinik çalışmalarda tesadüfen ortaya çıkmıştır. Bu nedenle birçok önemli kalp-damar hastalık parametresi ölçülmemiştir. Ayrıca resveratrol içeren klinik çalışmalar, resveratrolün uzun vadeli kardiyovasküler sonuçlarını değil, kısa vadeli etkilerini araştırmakla sınırlı kalmıştır. Ateroskleroz ve kardiyak hipertrofi gibi bazı kalp-damar hastalıklarının gelişimi yıllar içinde meydana geldiğinden, resveratrolün bu hastalıkların patogenezi üzerindeki yararlı etkisini incelemek için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Resveratrolün kalp-damar hastalıklarının tedavisindeki etkilerini doğrulamak için gereken geniş kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Resveratrolün faydalı kardiyovasküler etkilerini araştıran klinik çalışmalar hala sınırlıdır ve tanımlanmış KVH'li hastalarda resveratrolün etkisini incelemek için geniş, iyi kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (190).

Resveratrolün faydalı kardiyovasküler etkileri çoğunlukla diyabetik hastalarda gözlenmiştir bu da resveratrolün kardiyovasküler faydalarının kalp-damar hastalıklarının yaygın bir komorbidite (iki veya daha fazla hastalığın belirli bir zaman diliminde birlikte bulunmasıdır) olduğu bu hasta popülasyonunda daha kolay görülebileceğini düşündürmektedir (191, 192).

Nöroprotektif Etki

Çalışmalar resveratrolün nörolojik hastalıklar açısından muhtemelen bir değere sahip olduğunu ileri sürmektedir. Bu büyük ölçüde nöropatik ağrı (193-195), soğuk allodini (193), duyusal nöropati (196), I/R'ye maruz kalmanın bir sonucu olarak beyin enfarktüsü (197), nörodejenerasyon (198), motor sinir iletim hızında azalma, sinir kan akışında azalma, siyatik sinir kesitlerinde DNA hasarı ve apoptoz (195), hafıza bozukluğu (199), kaygı (200) ve nöroinflamasyon üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (198).

Resveratrolün depresyon, epilepsi/konvülsiyonlar, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, hafıza fonksiyonu, nöron hasarı vb. üzerinde etkileri vardır (201). Ancak, sağlık üzerindeki etkilerini incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Resveratrolün Alzheimer (AD) üzerindeki etkilerine ilişkin klinik çalışmalar az olmakla birlikte, hafif ve orta dereceli AD hastalarında kullanımının güvenli olduğu ve birkaç AD biyobelirtecini değiştirdiği gösterilmiştir. Hastalar 1 yıl boyunca resveratrol ile tedavi edilmiştir. Plasebo grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, resveratrol ile tedavi edilen hastalarda, MMP-9 seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. MMP-9'daki azalma, resveratrolün hücre dışı matriks geçirgenliğini azaltarak pro-enflamatuvar (iltihap öncüsü) ajanların beyne ulaşmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, resveratrol alan hastalarda β -amiloid plakların daha az biriktiği belirtilmektedir. Resveratrolün hızlı bir şekilde metabolize olduğu ve biyoyararlanımının sınırlı olduğu gösterilmiş olsa da birçok resveratrol çalışmasında beyin omurilik sıvısında önemli miktarda resveratrol ve metabolitleri bulunmuştur, bu da kan-beyin bariyerini başarılı bir şekilde geçme yeteneğini göstermektedir. Bu klinik çalışmalar, resveratrolün AD ve beyin iskemik inme ile ilişkili biyobelirteçleri azaltmada etkili olduğunu ve herhangi bir aşırı yan etkisi olmaksızın, kullanılan dozlarda yeterli biyoyararlanım sergilediğini göstermektedir. Bu nedenle, resveratrolün gelecekteki klinik çalışmalarda daha fazla test edilmesi ve diğer nörolojik bozuklukların tedavisinde etkinliğinin araştırılması için bir gerekçe sağlamaktadır(202).

Başka bir çalışmada, sağlıklı katılımcılar günde 250 veya 500 mg resveratrol aldıklarında serebral kan akışında bir artış tespit edilmiştir (202).

Resveratrolün Alzheimer hastalığının tedavisinde veya önlenmesinde potansiyel faydalarını dikkate almanın mantıklı olabileceğine dair kanıtlar vardır (24, 203), ancak bu diğer nörolojik hastalıklar için de geçerli olabilir (204-206).

Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu olan ve risperidon ile tedavi edilen 62 çocukta eşzamanlı olarak kullanılan resveratrolün sinirlilik üzerindeki etkisi, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırıldı. 10 hafta sonra hem resveratrol (günde iki kez 250 mg) hem de plasebo grupta sinirlilik, uyuşukluk, stereotipik davranış ve uygunsuz konuşma parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, hiperaktivite/uyumsuzluk skoru plaseboya kıyasla resveratrol ile anlamlı düzeyde iyileşmiştir (188, 189, 202, 207).

Postmenopozal Etki

Menopoz sonrası kadınlarda yapılan klinik araştırmalar, günde 75 mg resveratrol almanın, serebrovasküler tepkileri artırarak beyin fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve genel bilişsel performansı iyileştirdiğini göstermektedir (208).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Materyali

Tez çalışmasında kullanılacak Öküzgözü üzümü (*Vitis vinifera* L.) bitkisinden elde edilen üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm suyu ve şarap materyalleri aynı sezon ürünlerinden temin edilmiştir. Öküzgözü üzümünün suyu sıkıldıktan sonra dondurulmuş, daha sonra şarap fabrikasından şarap numunesi alınmıştır.

Kurutma

Şarap üretiminde kullanılan üzümlerin şarap prosesi atıklarından yeterli miktarda üzüm kabuğu ve üzüm çekirdeği alınarak açık havada ve gölgede kurutulmuştur.

Toz etme

Kuruyan bitki kısımları (üzüm çekirdekleri ve kabukları) aynı öğütücüde, aynı elek büyüklüğünde toz edilerek ekstraksiyona hazır hale getirilmiştir

Üzüm suyu ve şarap numunelerinin kurutulması

Üzüm suyu ve şarap numuneleri rotavapor (Büchi R-200) cihazında üzerine su içeriğinin 1/3 ü *n*-butanol eklenerek vakum altında kurutulmuştur. Daha sonra numuneler liyofilize edilmiştir.

3.2. Kimyasal Malzemeler

3.2.1. Solvanlar

t-Butanol (Carlo Erba), *n*-butanol (Merck), metanol (Merck), etanol (Sigma, Merck), etil asetat (Merck, Sigma), kloroform (Merck), sülfürik asit (Merck),asetonitril(Merck),Orto-Fosforik asit (Merck), diklorometan (Merck)

3.2.2. Standart Bileşikler

İTK ve HPLC analizlerinde *trans*-resveratrol (Merck) ticari olarak temin edilmiştir.

3.3. Kullanılan Alet ve Gereçler

Rotavapor	: BUCHI (Vakum pompası V-700, V-500 Vakum Kontrol Sistemi V-800)
Derin dondurucu	: Nuve DF 290
Monodistile saf su cihazı	: Gesellschaft Für Labortechnik (GFL) 2004
HPLC sistemi	: Shimadzu Nexera LC 40
HPLC kolonu	: ACE 5 C18 S/N- A766614 (250 mm x 4 mm x 6 μ m) : GL Sciences ODS-3 5 μ m C-18 (4.6 mm x 250 mm)
Hassas terazi	: Sartorius TE2141S
Liyofilizatör	: Virtis Benctop K
Etüv	: ElektroMag M 5040
Çeker ocak	: Tez-San
Kompresör	: Herkules
Ultrasonik banyo	: Transsonic 570

3.4. Fitokimyasal çalışmalar

3.4.1. İzolasyon Çalışmaları İçin Ekstraksiyon

200 g toz edilmiş *Vitis vinifera* L. (üzüm kabuğu ve çekirdeği) üzerine 1:6 oranında (toz: %95 etanol, g/ml) %95 etanol ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında yaklaşık 12 saat maserasyona bırakıldı, ıslatılmış toz, 50°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında ekstre edildi ve ve pileli süzgeç kâğıdından süzüldü. Bu ekstraksiyon prosedürü üç kez ve her seferinde 3 saat olmak üzere tekrarlandı. Elde edilen ekstreler birleştirilerek rotary evaporatörde (Büchi R-200) uygun sıcaklıkta vakum altında kuruyana kadar buharlaştırıldı. 36,50 g toz kuru ekstre elde edildi.

Partisyon

Kurutulan ekstre üzerine su ilave edilerek ayırma hunisine alındı,500 ml etil asetat ilave edilerek partisyon tabi tutuldu. Bu işlem 3 kez tekrar edildi ve etil asetat ekstraları birleştirildi.

3.4.2. HPLC Çalışmaları İçin Ekstraksiyon

Toz haline getirilmiş 1'er gram üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği ve üzüm kabuk ve çekirdek karışımı %95 etanol ile üç kez ve her seferinde 3 saat rotary evaporatörde (Büchi R-200) 50°C ekstre edildi ve pileli süzgeç kâğıdından süzüldü. Elde edilen ekstralar rotary evaporatörde (Büchi R-200) uygun sıcaklıkta vakum altında kuruyana kadar buharlaştırıldı.191 mg Üzüm kabuğu ekstresi, 182 mg üzüm kabuğu ve çekirdek karışımının ekstresi ve 168 mg üzüm çekirdeği ekstresi elde edildi. Şarap numunesi ise 240 ml alınarak önce rotary evaporatörde (Büchi R-200) uygun sıcaklıkta vakum altında buharlaştırıldı daha sonra liyofilize edildi ve 39,6 mg şarap ekstresi elde edildi.

3.4.3. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Elde edilen ekstralar ve standart İTK'ya tatbik edilmiştir

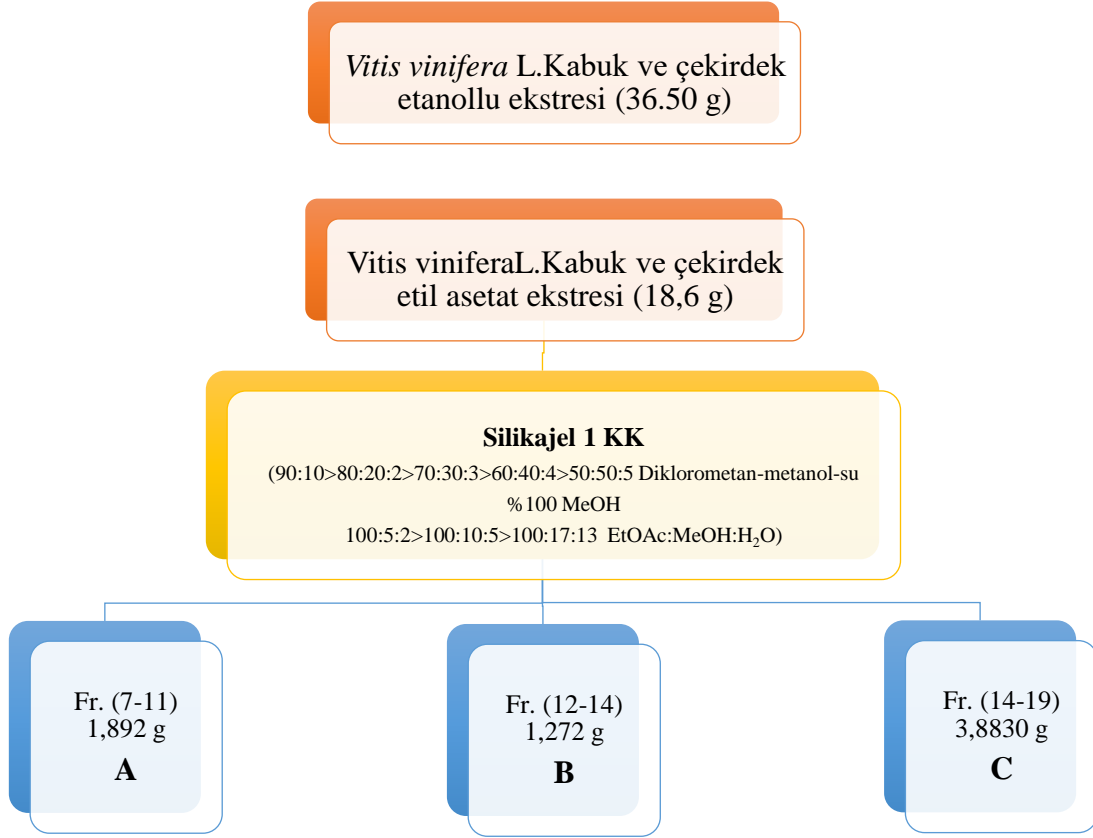
İnce tabaka kromatografisi (İTK) çalışmalarında adsorban olarak Silika jel (Alüminyum folyo hazır plak, Kielselgel 60 F₂₅₄, 0,20 mm, Merck, Art 5554) hazır plaklar kullanılmıştır. Plağa uygulanacak örnek pastör pipeti yardımıyla plağın alt ucunun 1 cm yukarisından ve 1 cm aralıklarla tatbik edildikten sonra kromatografi tankına konulmuştur. 10 cm mesafe boyunca sürüklenmiştir. Solvan sistemi olarak 80:20:2 Kloroform:methanol:su kullanılmıştır. Lekeler Camag UV lambasında UV 254 ve UV 366 nm'de görüntülenmiş ve revelatör olarak vanilinin derişik sülfirik asitteki %1 lik çözeltisi püskürtülerek 100 °C de 1-2 dakika ısıtılıp oluşan lekeler gözlenmiştir.

3.4.4. İzolasyon Çalışmaları

Silika jel kolon kromatografisi 1 (SK1)

Üzüm çekirdeği ve kabuğundan elde edilen etil asetat ekstresinde bulunan Resveratrol'ün izolasyonu için uygun solvan sistemini belirlemek üzere İnce Tabaka

Kromatografisi (İTK) yöntemi kullanılmıştır. İzolasyon çalışmalarında, açık kolon kromatografisi kullanılmıştır (Silika jel 60-170 x 4,5 cm.) 3.4.1'de verilen yöntem ile hazırlanan etil asetatlı ekstre silika jel kolona kuru tatbik yöntemiyle tatbik edilmiştir. Elüsyon, diklorometan-metanol-su (90:10, 80:20:2, 70:30:3, 60:40:4, 50:50:5) solvan sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Kolondan gelen fraksiyonlar 100 mL' lik erlenlere toplanmıştır. Toplanan fraksiyonlar rotavapor yardımıyla uçurularak toplam 19 fraksiyon toplanmıştır (Şekil 3.1). Bu fraksiyonlardan tekrar benzer kromatografik metodlarla madde izolasyonuna devam edilmiştir.

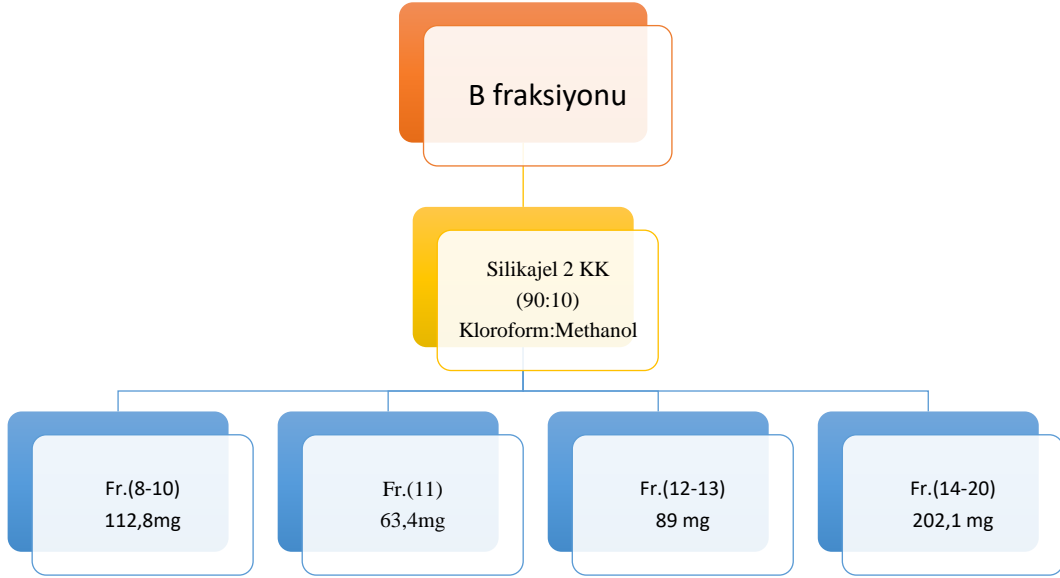


Şekil 3.1. *Vitis vinifera* L. kabuk ve çekirdeklerinden elde edilen etil asetatlı ekstrenin ana fraksiyon şeması.

Silika jel kolon kromatografisi 2 (SK2)

SK1 kolonundan elde edilen 19 fraksiyonun İTK analizleri yapılmış ve resveratrol içerdiği tespit edilen (12,13,14) numaralı fraksiyonlar birleştirilmiş içerisindeki çözücü

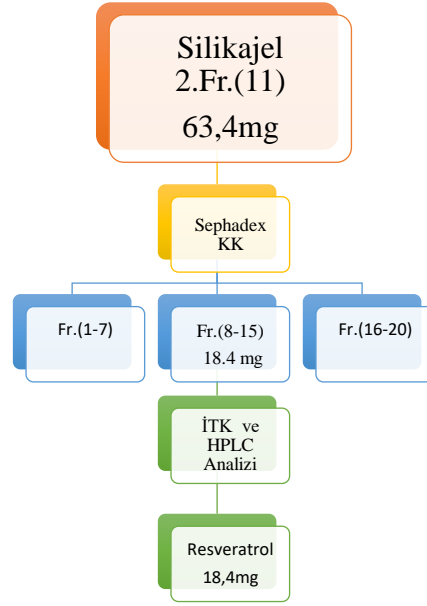
uçurularak tartılmış ve 1272 mg numune elde edilmiştir. Elde edilen bu numune 2. bir silika jel kolona (Silika jel 60-32 x 2,5 cm) yaş tatbik yöntemiyle uygulanmıştır. Elüsyon kloroform-su (90:10) ile yapılmıştır Bu kolon sonucunda 20 fraksiyon toplanmış ve bunların İTK analizleri yapılmıştır.



şekil 3.2. B ana fraksiyonundan elde edilen alt fraksiyonlar şeması.

Sephadex LH-20 kolon kromatografisi

SK2 kolonundan elde edilen 20 fraksiyon içerisinden İTK analizleri sonucunda içerisinde resveratrol içeren 11 numaralı fraksiyon seçilmiş ve daha yüksek saflaştırma amacıyla Sephadex LH-20 (Sigma, lipophilic Sephadex, 25-100 μ , LH20100-25x1,5 cm) kolona tatbik edilmiştir. Elüsyon metanol ile gerçekleştirilmiştir. Bu kolon sonucunda 20 fraksiyon toplanmış İTK sonucunda saf görünen 8,9,10,11,12,13,14,15 numaralı fraksiyonlar birleştirilmiş. Çözücü uzaklaştırılıp 18 mg saf *trans*-resveratrol elde edilmiştir.



Şekil 3.3. *trans*-resveratrol bileşiğinin izolasyon şeması.

3.4.5. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Çalışmaları

HPLC çalışmaları kapsamında üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu ve üzüm çekirdeği + kabuğu ekstraları ile liyofilize şarap numunelerinin içeriğinde *trans*-resveratrol teşhisi ve miktar tayini için Shimadzu Nexera LC-40 system HPLC kullanılmıştır.

Adsorban	: Dionex Nucleosil C18 (4.6 mm x 250 mm x 5 µm)
Kolon	: ACE 5 C18 S/N- A766614 (250 mm x 4 mm x 6 µm)
Enjektör	: Schimadzu Nexera LC-400
Pompa	: Schimadzu Nexera LC-400
Enjeksiyon hacmi	: 20 µL
Akış hızı	: 1 ml/dk
Basınç	: 50-300 bar
Sıcaklık	: 30 °C

Hareketli faz

Ayırım için hareketli faz olarak su (A) ve asetonitril (B) kullanılmıştır.

Hareketli fazın hazırlanması

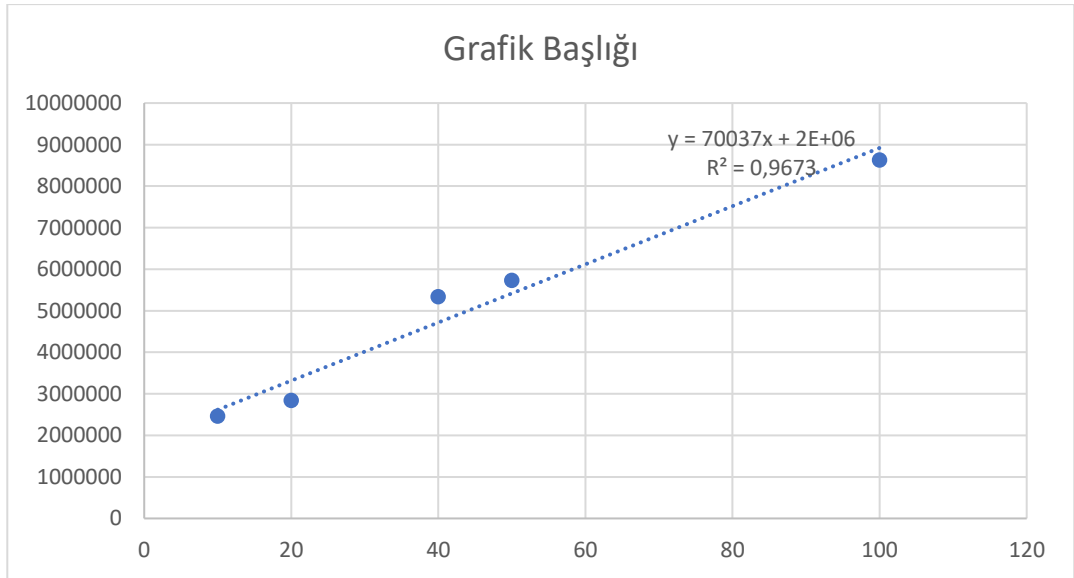
Hazırlanan hareketli faz ultrasonik banyoda 20 dakika tutularak Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) sistemi için hazır hale getirilmiştir.

HPLC ile elüsyon yöntemi

Elüsyon, izokratik yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Yöntem optimizasyonu için A ve B nin farklı oranlarını içeren izokratik sistem denenerek en yüksek ayırımı sağlayan yöntem belirlenmiştir. Analiz için 310 nm ve 320 nm dalga boyları seçilmiştir.

3.4.6. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Çalışmaları İçin Standart Bileşiğin Hazırlanması

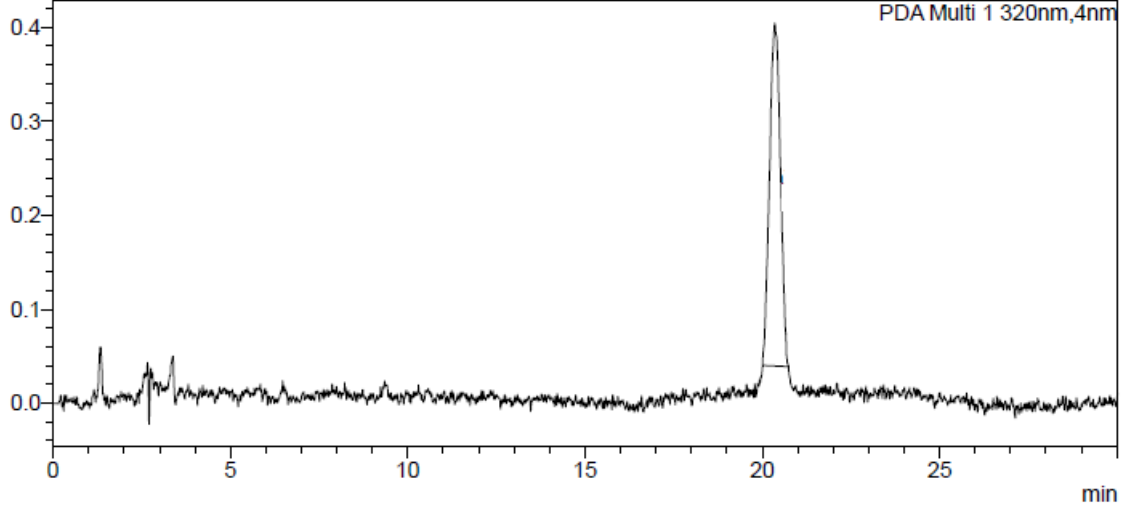
Standart olarak kullanılan *trans*-resveratrol 1mg tartılıp Su:Asetonitril (75:25) ile 10 mL'ye tamamlanarak 100 µg/mL konsantrasyonda stok çözelti hazırlanmıştır. Referans maddenin kalibrasyon eğrisinin hazırlanabilmesi için bu konsantrasyondan 10 µg/mL, 20 µg/mL 40 µg/mL, 50 µg/mL ve 100 µg/mL dilüsyonları hazırlanmıştır.



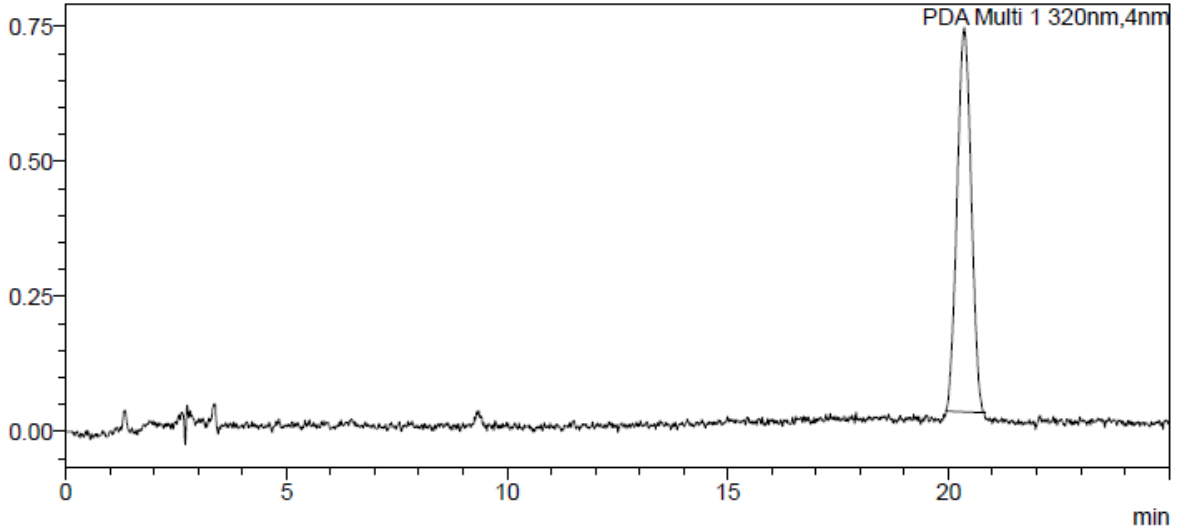
Şekil 3.4. 10 µg/mL, 20 µg/mL 40 µg/mL, 50 µg/mL ve 100 µg/mL standart *trans*-resveratrol bileşiğine ait kalibrasyon eğrisi.

İlk yaptığımız kalibrasyon grafiğinden çıkan denklemin matematiksel olarak numunelerin pik alanlarına uyguladığımızda aynı denklem bölgesinde kalmaması sebebiyle

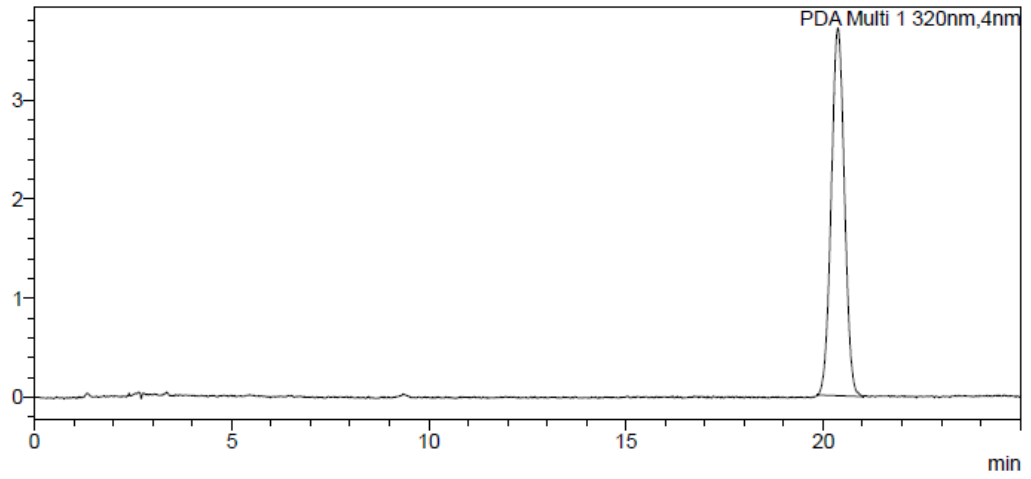
daha düşük (0,05 $\mu\text{g/mL}$, 0,1 $\mu\text{g/mL}$, 0,5 $\mu\text{g/mL}$, 1 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$) konsantrasyonlarda kalibrasyon grafiği yeniden yapılmıştır.



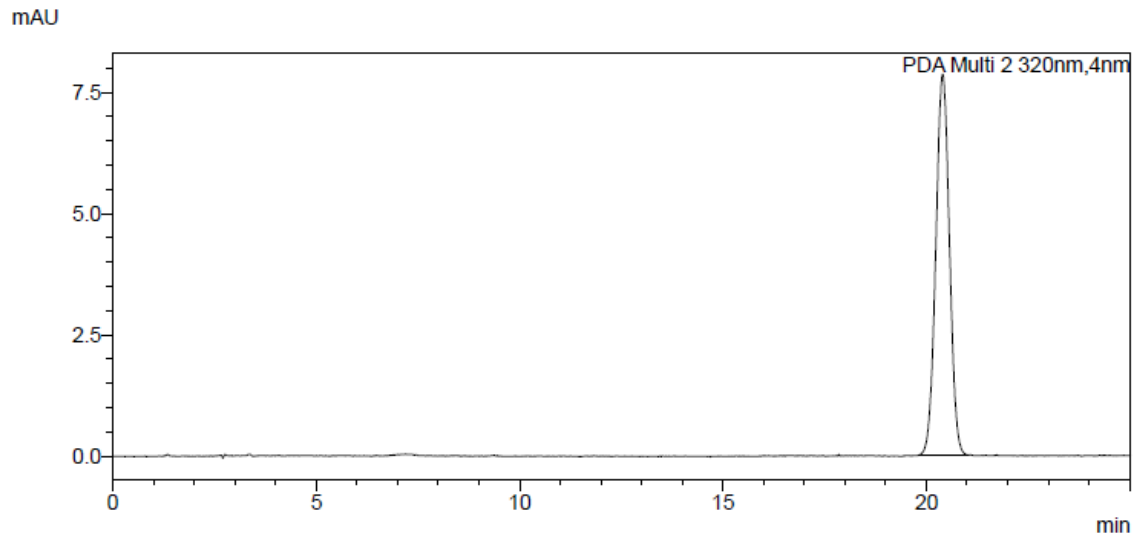
şekil 3.5. 0,05 $\mu\text{g/mL}$ standart *trans*-resveratrol HPLC kromatogramı.



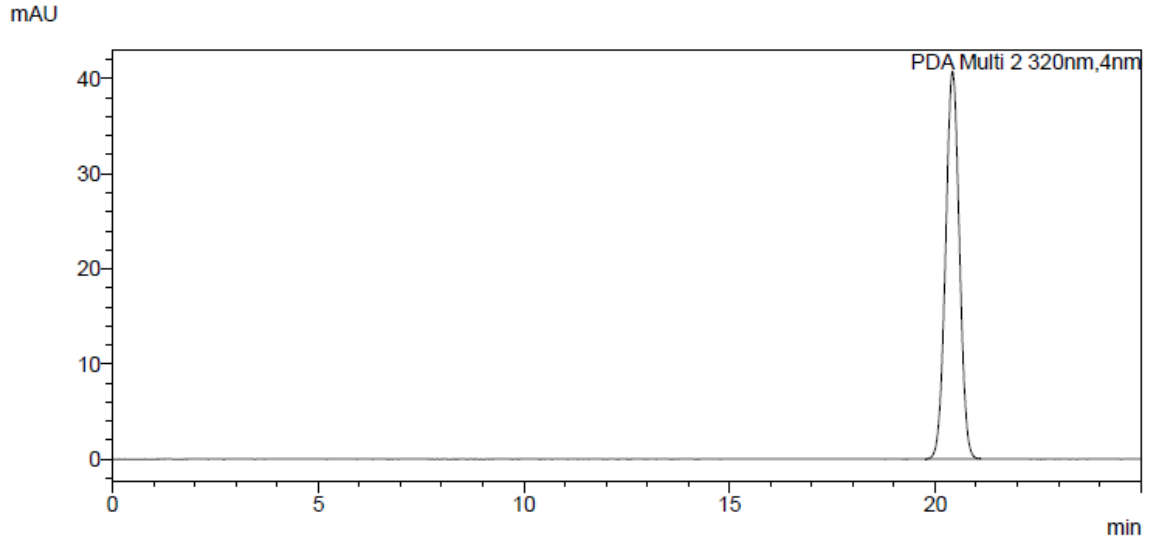
şekil 3.6. 0,1 $\mu\text{g/mL}$ standart *trans*-resveratrol HPLC kromatogramı.



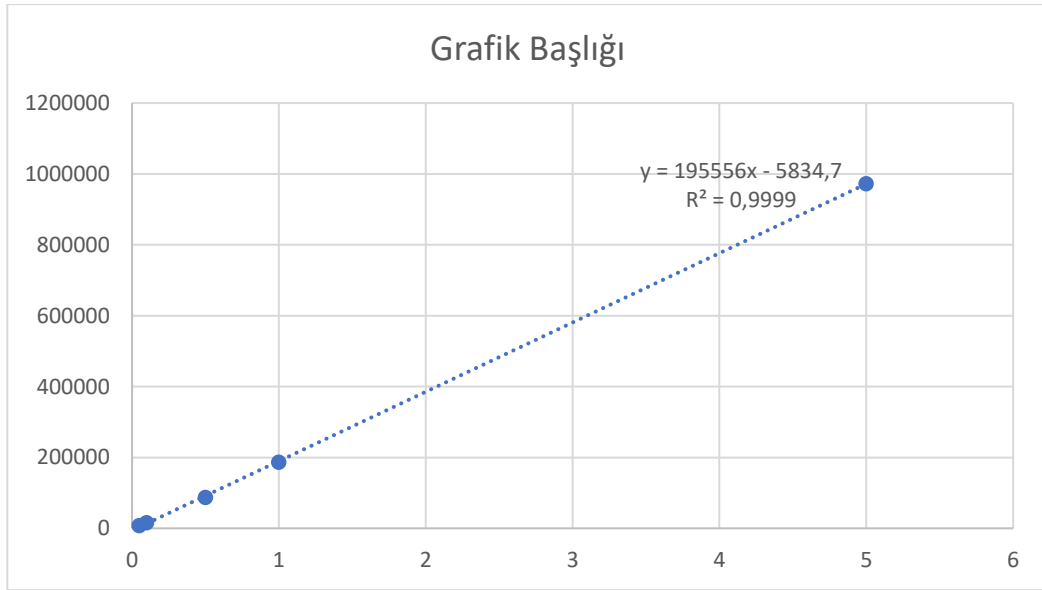
Şekil 3.7. 0,5 µg/mL standart *trans*-resveratrol HPLC kromatogramı.



Şekil 3.8. 1 µg/mL standart *trans*-resveratrol HPLC kromatogramı.



Şekil 3.9. 5 µg/mL standart *trans*-resveratrol HPLC kromatogramı.



Şekil 3.10. 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,5 µg/mL, 1 µg/mL, 5 µg/mL standart *trans*-resveratrol kalibrasyon eğrisi.

3.4.7. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Çalışmaları İçin Ekstrelerin Hazırlanması

Üzüm kabuğu, üzüm kabuğu ve çekirdeği, üzüm çekirdeği ve şarap ekstrelerinden 5'er mg alınmış daha sonra 1 ml H₂O: Asetonitril (75:25) çözeltisinde çözülerek numuneler hazırlanmıştır. Daha sonra süzülerek flakonlara konulmuştur.

Tablo 3.1. HPLC'de kullanılan droglar ve ekstre verimleri.

Drog	Ekstre Miktarı (mg)	% verim
Üzüm Kabuğu	191	19,1
Üzüm Çekirdeği ve Kabuğu	182	18,2
Üzüm Çekirdeği	168	16,8
Şarap	165	16,5

4. BULGULAR

4.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

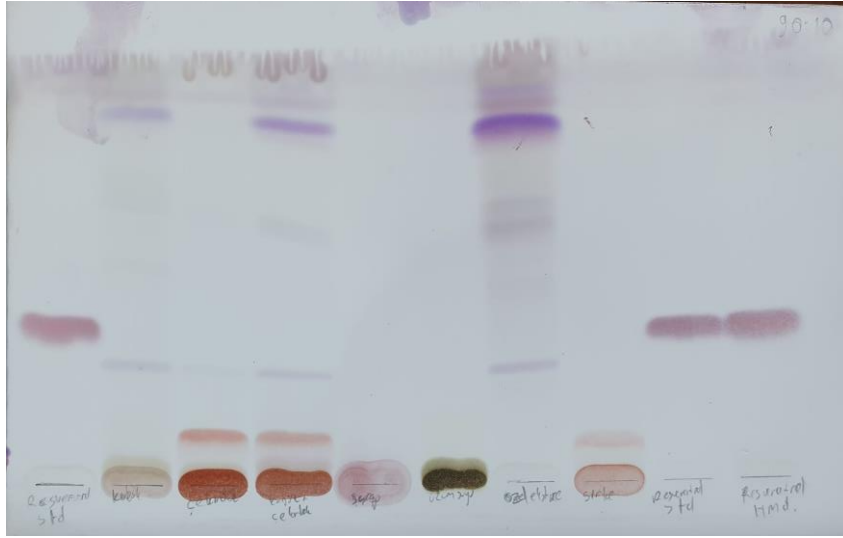
4.1.1. İTK Çalışmalarına Ait Bulgular

Üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu+çekirdeği ekstreleri ile liyofilize edilmiş şarap ve üzüm suyu numunelerinden elde edilen ekstreler ve *trans*-resveratrol İnce Tabaka Plağına tatbik edilmiştir.

Kullanılan solvan sistemi: Kloroform:Methanol:Su(80:20:2)

Kullanılan revelatör: vanilinin derişik sülfürik asitteki %1 (a/h) lik çözeltisi

Trans-resveratrol lekesinin belirlenmesi için revelatör olarak plağa vanilinin sülfürik asiti içindeki %1 lik çözeltisi püskürtülmüş, sonra plak 110°C’de 1-2 dk ısıtılmıştır. Lekeler UV 254 ve UV 366 nm’de incelenmiştir. Resveratrola ait lekeler morumsu pembe renk vermiştir.



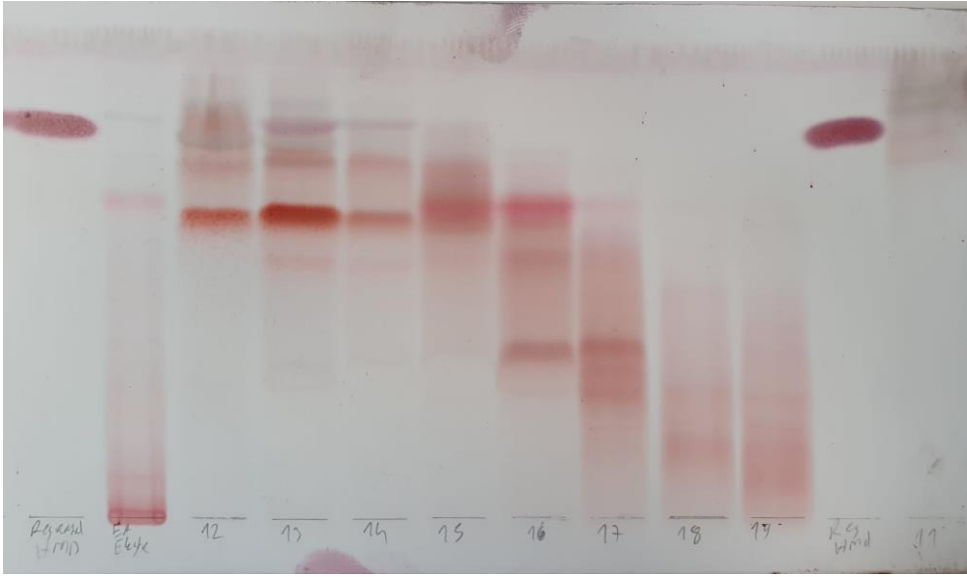
Şekil 4.1. Üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği + kabuğu ekstreleri ile liyofilize şarap ve liyofilize üzüm suyu numunelerinin İTK’ya uygulaması (Soldan sağa resveratrol standardı, kabuk,çekirdek, kabuk+çekirdek, şarap ve üzüm suyu).

Yapılan İTK çalışmalarında üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu+ çekirdeği ekstreleri ile liyofilize edilmiş şarap ve üzüm suyu numuneleri incelenmiş İTK sonuçlarında üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu+çekirdeği ve şarap ekstrelerinde resveratrol

standardı ile örtüşen hafif lekeler tespit edilmiştir. Üzüm suyu numunesinde ise resveratrol tespit edilmemiştir.

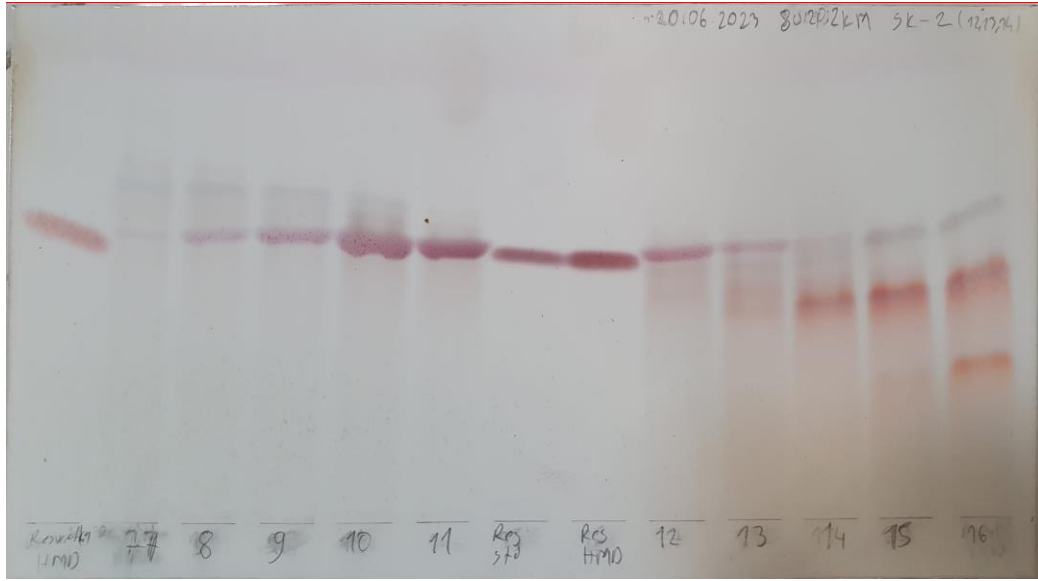
4.1.2. İzolasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Resveratrol elde etmek üzere üzüm çekirdeği ve üzüm kabuğu karışımından elde edilen ekstre silika jel kolona (SK1) tatbik edilmiştir. 12., 13. ve 14. Fraksiyonlarda resveratrol varlığı İTK ile tespit edilmiştir (Şekil 4.2).

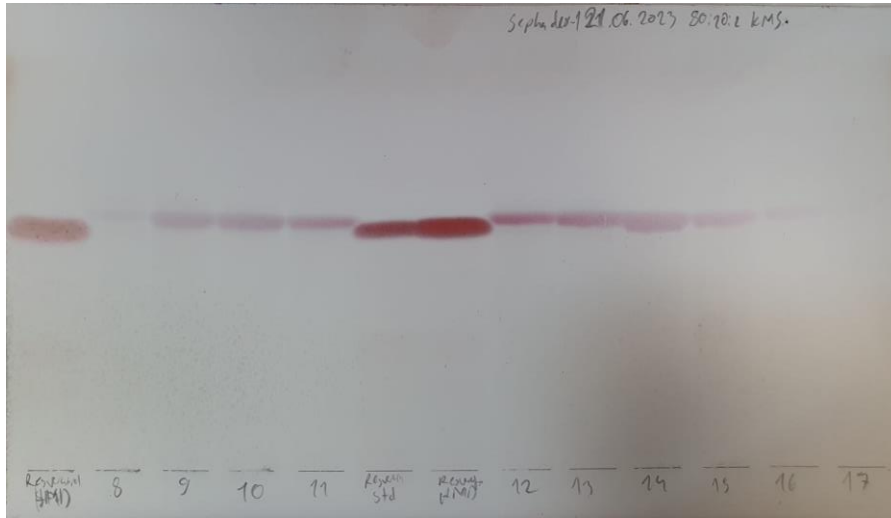


Şekil 4.2. Üzüm çekirdeği ve üzüm kabuğu ekstresinin SK1 kolonundan elde edilen fraksiyonların İTK uygulaması.

SK1 kolonundan elde edilen 12,13,14 numaralı fraksiyonlar birleştirilip, uçurulduktan sonra tekrar silika jel kolona (SK2) tatbik edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlar İTK'ya uygulandıktan sonra İTK plağında 11. Fraksiyonun *trans*-resveratrol içerdiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.3. SK2 kolonundan elde edilen fraksiyonların İTK uygulaması.



Şekil 4.4. SK2 kolonundan elde edilen 11.fraksiyonun Sephadex LH-20 kolondan elde edilen fraksiyonların İTK uygulaması.

Sephadex kolondan elde edilen 8-16 fraksiyonları birleştirilmiştir. 18 mg olarak elde edilen bu bileşik beyaz renkli amorf bir katı olarak izole edilmiştir. İTK plağına uygulandığında gün ışığında renksiz, UV 254 nm'de mor UV-366 nm'de mavi floresans

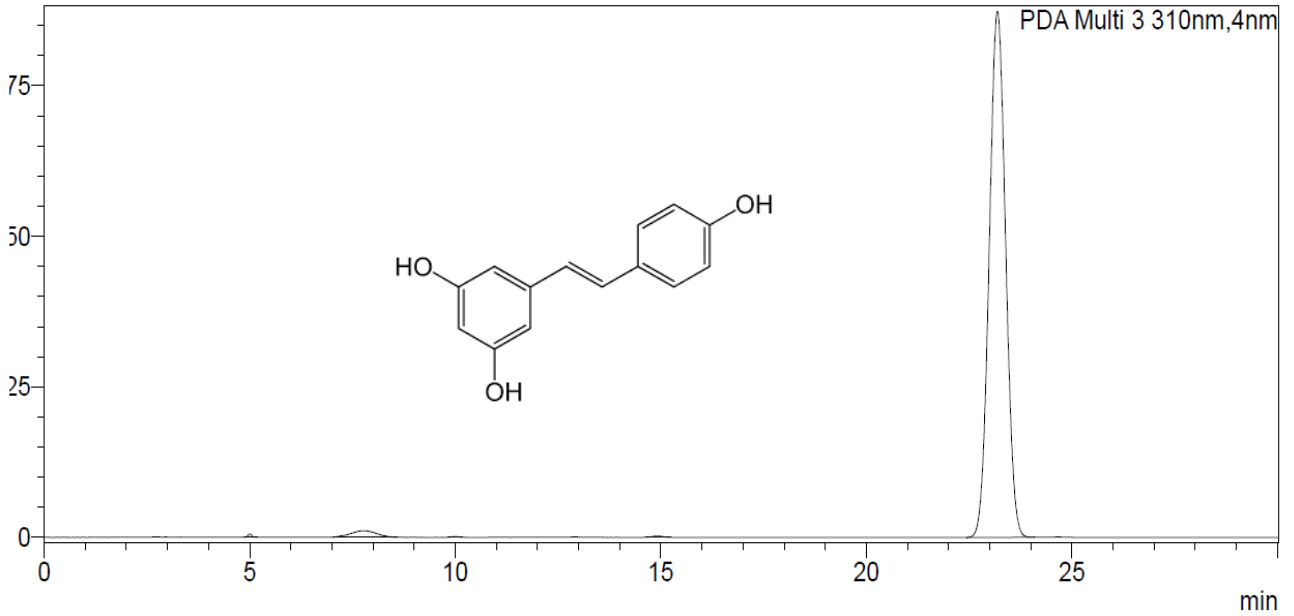
göstermiştir. Vanilin/H₂SO₄ reaktifi püskürtüldüğünde yine morumsu pembe renk vermiştir. *Trans*-resveratrol olduğu düşünülen bu bileşiğin HPLC ile doğrulanması planlanmıştır.

4.1.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

HPLC çalışmalarında referans olarak kullanılan *trans*-resveratrolün alıkonma zamanı saptanmış, kalibrasyon eğrisi oluşturulmuş ve ekstredeki maddelerin miktar tayinleri yapılmıştır.

4.1.4. Standart Bileşiğin Alıkonma Zamanı ve HPLC Kromatogramı

Üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm çekirdeği ve kabuğu karışımı ekstreleri ile liyofilize şarap numunelerinin yapısındaki *trans*-resveratrolün tespiti ve miktar tayinlerinin yapılabilmesi için standart olarak kullanılan *trans*-resveratrol optimize edilen yöntemle HPLC sistemine uygulanmış ve alıkonma zamanı 23. dakika olarak saptanmıştır.



Şekil 4.5. *trans*-resveratrol bileşiğinin HPLC kromatogramı 310 nm.

4.1.5. Standart Bileşimin Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması

Üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm çekirdeği ve kabuğu karışımı ekstreleri ile liyofilize şarap numunelerinin yapısındaki *trans*-resveratrolün miktar tayinlerinin yapılabilmesi için standart bileşimin kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Standart bileşimin 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,5 µg/mL, 1 µg/mL ve 5 µg/mL konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış ve HPLC kolonuna tatbik edilmiştir. Kalibrasyon eğrisi standart bileşimin farklı konsantrasyonlarına karşı (x eksenini) ilgili konsantrasyona karşılık gelen pik alanı alınarak (y eksenini) çizilmiştir ve Şekil 3.10 da gösterilmiştir.

4.1.6. Üzüm Kabuğu, Üzüm Çekirdeği, Üzüm Çekirdeği ve Kabuğu Karışımı Ekstreleri, Liyofilize Şarap Numunesinin Taşıdığı *trans*-Resveratrol Miktar Tayini

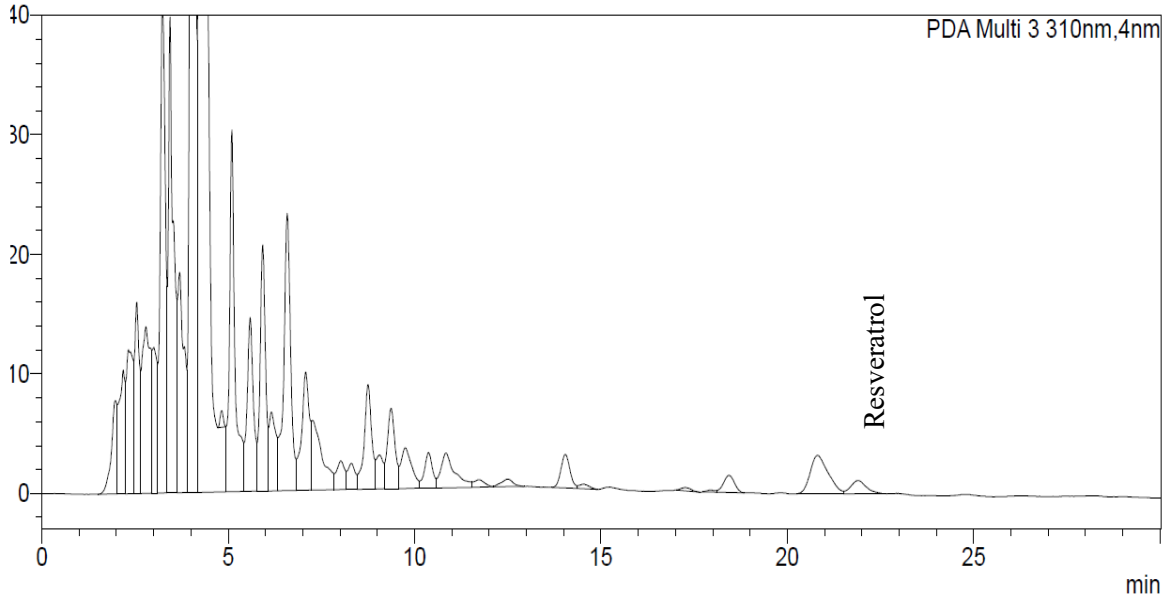
Tablo 4.1. Ekstrelerdeki *trans* resveratrol miktarları.

Ekstre	Miktar (mg resveratrol/kg ekstre)
Kabuk	38,56153736
Çekirdek	13,06295895
Kabuk+Çekirdek	32,00177954
Şarap	30,22428358

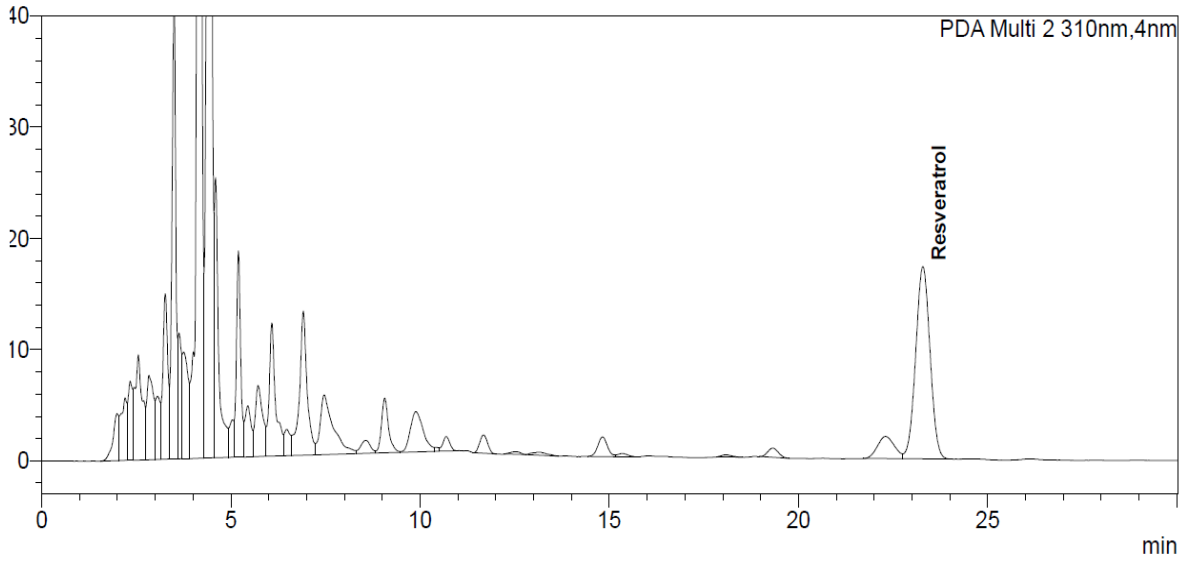
Ekstrelerin taşıdığı bileşiklerin miktarı, pik alanları ile hazırladığımız kalibrasyon denklemleriyle hesaplanmıştır. Her bir ekstre için 1 mg ekstredeki ve 1 g drogdaki madde miktarları ve verimleri hesaplanmış Tablo 4.2 olarak gösterilmiştir.

Üzüm çekirdeği, üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği ve kabuğu karışımından hazırlanan ekstreler ile liyofilize şarap numunelerinden 1 mg /1 mL konsantrasyonda numuneler su:asetonitril (75:25) çözeltileri taze olarak hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden 10 µL HPLC'ye tatbik edilmiştir. Ekstrelerdeki *trans*-resveratrol'ün miktar tayinlerinin yapılabilmesi için ekstre ve standardın HPLC kromatogramları karşılaştırılmış ve piklerin alıkonma zamanları karşılaştırılmıştır.

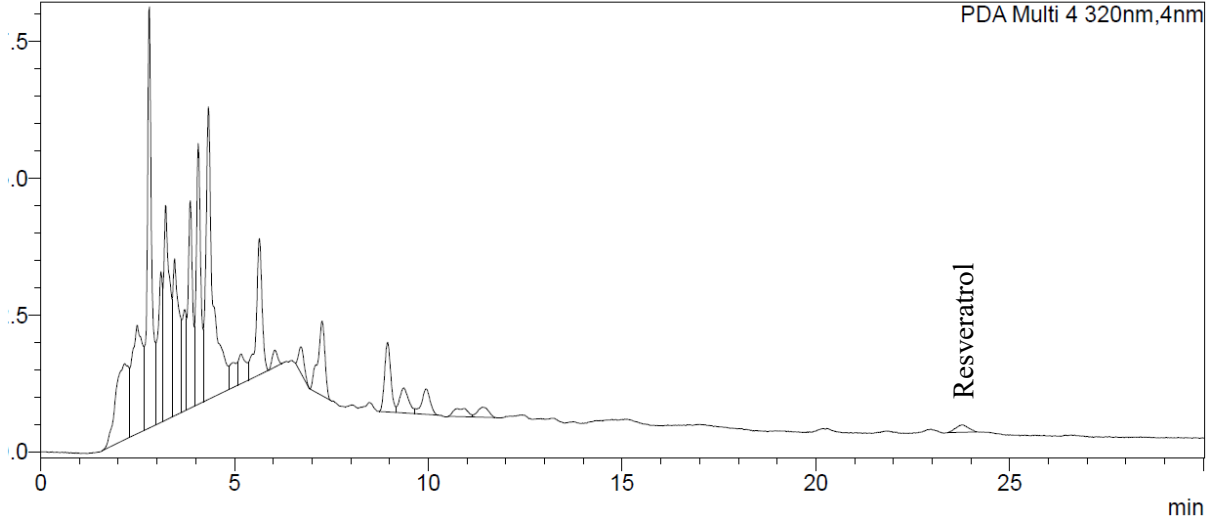
4.1.7. Üzüm Kabuğunun İçerdiği *trans*-resveratrol



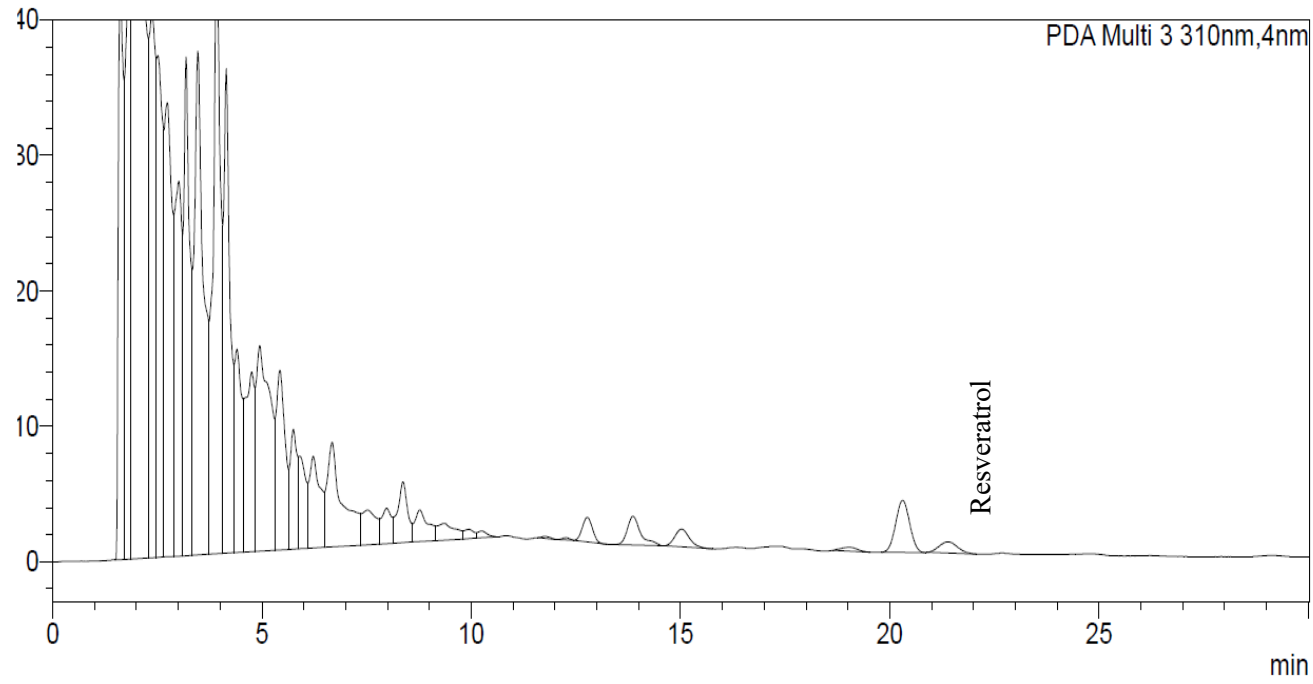
Şekil 4.6. Üzüm kabuğu ekstresi HPLC kromatogramı 310 nm.



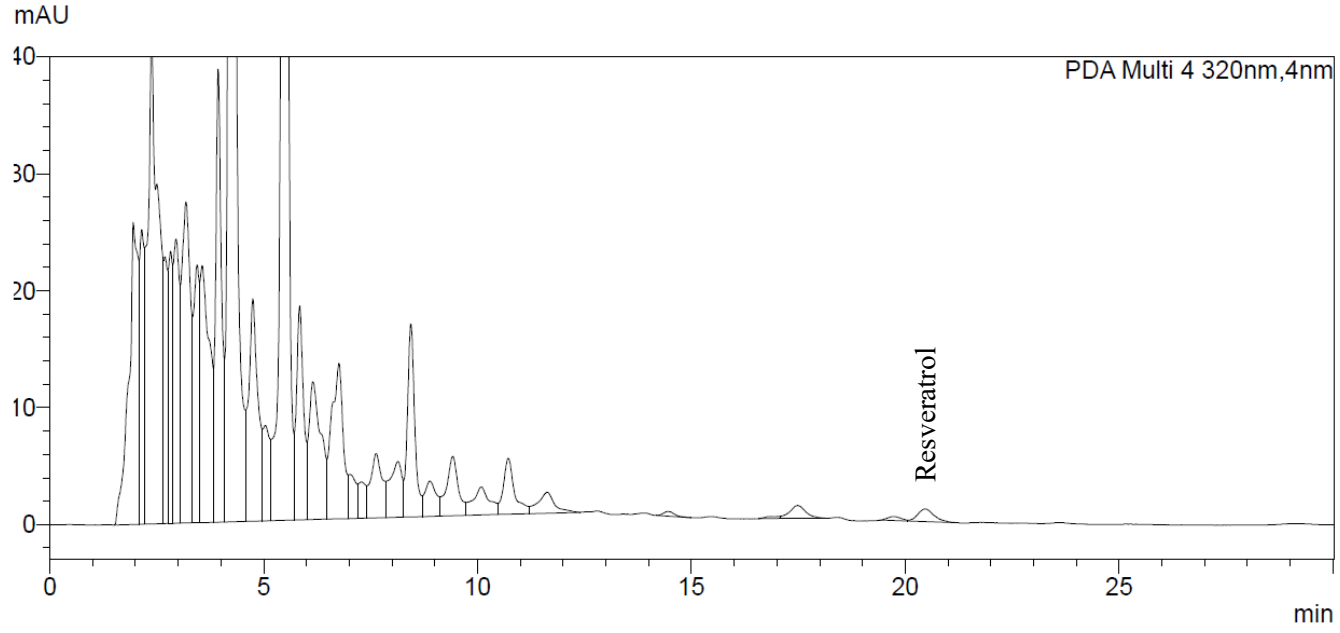
Şekil 4.7. Üzüm kabuğu ekstresine resveratrol eklenmiş HPLC kromatogramı 310 nm.



Şekil 4.8. Üzüm çekirdeği ekstresinin HPLC kromatogram 320 nm.



Şekil 4.9. Üzüm çekirdeği ve kabuk karışımı ekstrenin HPLC kromatogramı 310 nm.



Şekil 4.10. Öküzgözü şarabına ait HPLC kromatogramı 320 nm.

Miktar tayini pik alanları ile hazırladığımız kalibrasyon denklemleriyle hesaplanmıştır. Her ekstre için 1 mg ekstredeki ve 1 g drogdaki madde miktarları ve verimleri hesaplanmış ve Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Drog ve ekstrelerde *trans*-resveratrol miktarı ve verimi.

EKSTRE	Alan	1 mg ekstrede miktar (μg)	Ekstrede verim %	1 g drogda miktar (mg)	Drogda verim %
Üzüm Kabuğu	31870	0,038561537	0,003856154	0,007365254	0,000736525
Üzüm çekirdeği	6938	0,013062959	0,001306296	0,002194577	0,000219458
Üzüm kabuğu+üzüm çekirdeği	25456	0,03200178	0,003200178	0,005824324	0,000582432
Şarap	23718	0,030224284	0,003022428	0,004987007	0,000498701

4.1.8. Ölçek büyütme (Scale-up)-Pilot Ölçek Çalışmaları

Resveratrol, API (Active Pharmaceutic Ingredients)'de diğerleri kategorisindedir. Diğerleri kategorisi, antibiyotikler, antiviraller, analjezikler veya kardiyovasküler ilaçlar gibi spesifik sınıflandırmalara girmeyen farmasötik API'leri ifade eder. API'ler doğası gereği çeşitlidir ve çeşitli terapötik amaçlara hizmet ederler, bu da onları farmasötik formülasyonların önemli bir bileşeni haline getirir. İlaç şirketleri, belirli tıbbi durumları ele almak veya yeni biyolojik yolları hedeflemek için diğerleri kategorisinde API'ler geliştirmektedir. Bu kategori onkoloji, nöroloji, immünoloji ve tıbbın diğer uzmanlık alanlarında kullanılan API'leri içerir. Bu kategorideki API'ler genellikle belirli moleküler hedefler veya reseptörlerle etkileşime girecek ve hedeflenen terapötik etkileri sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Geniş uygulama ve terapötik kullanım yelpazesi nedeniyle, diğerleri kategorisindeki API'ler tıbbi tedavilerin ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunurlar. İlaç şirketleri, karşılanmayan tıbbi ihtiyaçları karşılamak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için sürekli olarak bu kategoride yenilik yapmaya ve yeni API'ler keşfetmeye çalışmaktadır. Sonuç olarak, farmasötik API'lerin diğerleri kategorisi, ilaç formülasyonunda kullanılan çok

çeşitli aktif bileşenleri kapsar. Bu APT'ler, çeşitli terapötik alanlarda yenilikçi tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayarak sağlık hizmetleri ve hasta refahındaki gelişmelere katkıda bulunurlar.

Bu nedenle laboratuvar ölçeğinde elde ettiğimiz resvetratrolü pilot ölçekte üretme çalışmaları gerçekleştirdik.

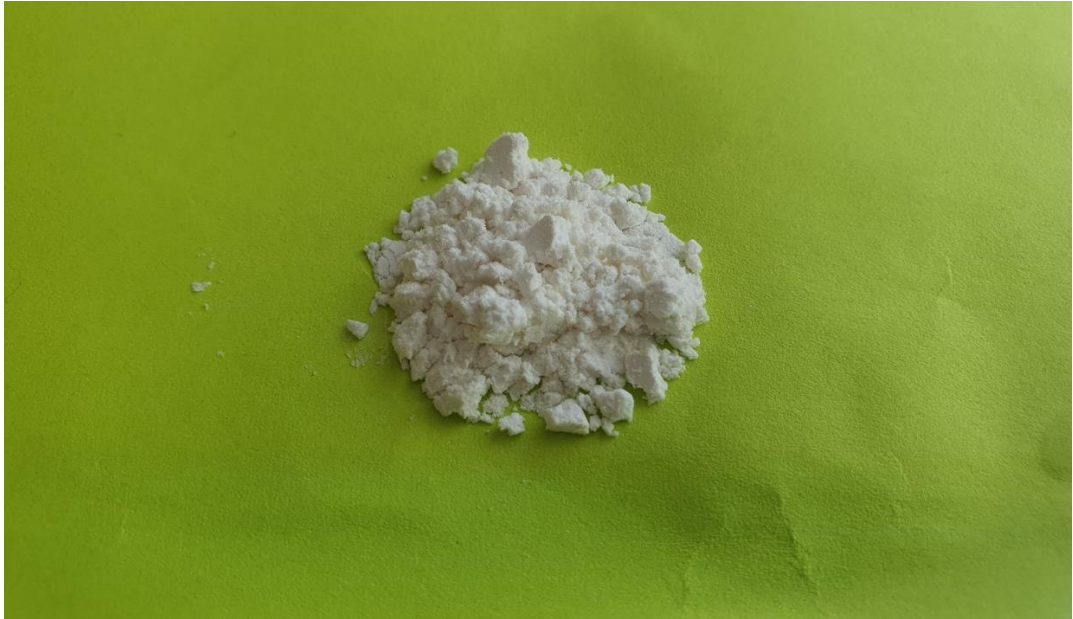
Ölçek büyütme, laboratuvarda geliştirilen ürünün üretim yönteminin, ürünün kalitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadan büyük üretime aktarılabilmesidir. Pilot ölçek çalışmaları, laboratuvar ölçekli bir ürünün üretim prosedürü çerçevesinde uygulanabilir bir ürüne dönüştürülmesi işlemidir. Endüstriyel üretime geçmeden önce küçük hataların tespit edilerek meydana gelebilecek büyük hataların önlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Bir tür fizibilite çalışması olarak da düşünülebilir. Pilot tesisler, ürünü ticarileştirmeden önce bir üretim teknolojisini pratik olarak test etmek ve doğrulamak için kullanılan küçük ölçekli üretim sistemleridir. Genellikle, pilot tesislerin inşası ve işletilmesinin ardındaki temel motivasyon, yeni bir teknolojiyi anlamak ve keşfetmektir.

Çalışmamızın önemli amaçlarından biri, resveratrol maddesinin endüstriyel olarak elde edilmesine uygunluk açısından pilot ölçeğin bir basamak olmasıdır. Katma değeri yüksek resveratrolün yüksek teknoloji üretim teknikleriyle izolasyonu ve elde edilmesi amacıyla pilot ölçekli üretim denemeleri yapılmıştır. Bu amaçla öncelikle pilot ölçek için gerekli mühendislik hesapları yapılarak ilaç hammadde üretim standartlarında proses ve ekipman nitelikleri düzenlenmiştir. Aşağıdaki fotoğrafta (Şekil 4.11) Pilot ölçekli üretim denemelerinde kullandığımız endüstriyel solvent ekstraksiyon makinesi görülmektedir.



Şekil 4.11. Pilot ölçekli üretim denemelerinde kullandığımız endüstriyel solvent ekstraksiyon makinesi

Tez çalışmaları sonucunda elde ettiğimiz izolasyon yöntemi pilot ölçekte uygulanmış ve birçok denemeden sonra elde ettiğimiz sonuçlara göre yöntem üzerinde çeşitli değişiklikler yapılarak yüksek saflıkta resveratrol (Şekil 4.12) elde edilmiştir.



Şekil 4.12. Pilot ölçekli çalışmalarında elde ettiğimiz resveratrol etken maddesi.

Denemeler sonucunda pilot ölçek için yöntem geliştirilmiş, daha yüksek verimde üretim sağlanarak endüstriyel üretime geçişte önemli bir basamak gerçekleştirilmiştir. Pilot

ölçekli çalışmada 5 kilogram şarap atıklarından 7,6 gram *trans*-resveratrol elde edilmiştir ve verim % 0,152 olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Vitis vinifera L.(asma) bitkisi ülkemizde hem şaraplık olarak hem de sofralık olarak büyük miktarlarda üretilmektedir. Resveratrol miktarı özellikle siyah meyveli şaraplık cinslerde beyaz meyveli cinslere oranla daha fazladır (3) .

Üzüm kabuğunun içerdiği bileşiklerin tespiti için yapılan çalışmalarda flavonoidler, stilbenler ve antosiyanidinler gibi doğal biyoaktif bileşikler bakımından zengin oldukları tespit edilmiştir. Bu bitki ayrıca esansiyel yağ asitleri, fitosteroller ve tokoferoller gibi etkiye katkıda bulunan önemli miktarda lipofilik bileşenleri de içermektedir (39).

Antihipertansif etkilerin altında yatan potansiyel mekanizmalar, anjiyotensin II ve endotelin 1 gibi vazokonstriktör moleküllerin azaltılmasını, vazodilatör molekül nitrik oksitini iyileştirilmesini ve oksidatif stres ve enflamasyonun azalmasını içermektedir. Klinik öncesi ve klinik kanıtlar, üzüm ve türevlerinin kan basıncını düşürme potansiyelini öne sürmektedir ancak antihipertansif etkileri güçlü bir şekilde ortaya koymak için genel olarak az sayıda çalışmanın yürütüldüğü de dikkate alınmalıdır (209).

Üzümde bulunan resveratrol miktarları üzerinde farklı parametreler etkili olabilmektedir. Fransa'da I'appellation d'Origine Contrôlée (AOC) olarak bilinen coğrafi kontrol sistemi ve köken kontrollü isimlendirme ülkemiz açısından da önem verilmesi gereken bir konudur. Bu nedenlerle sağlık yararları kanıtlanmış fenolik maddeleri daha fazla miktarlarda içeren daha kaliteli üzüm yetiştiriciliği yapılabilmesi için özel ve tüzel sektör işbirliği ile konusunda uzman kişilerden oluşacak araştırma ve uygulama ekiplerinin katkısıyla uzun yıllara dayalı çalışmaların yapılması gerekmektedir (210).

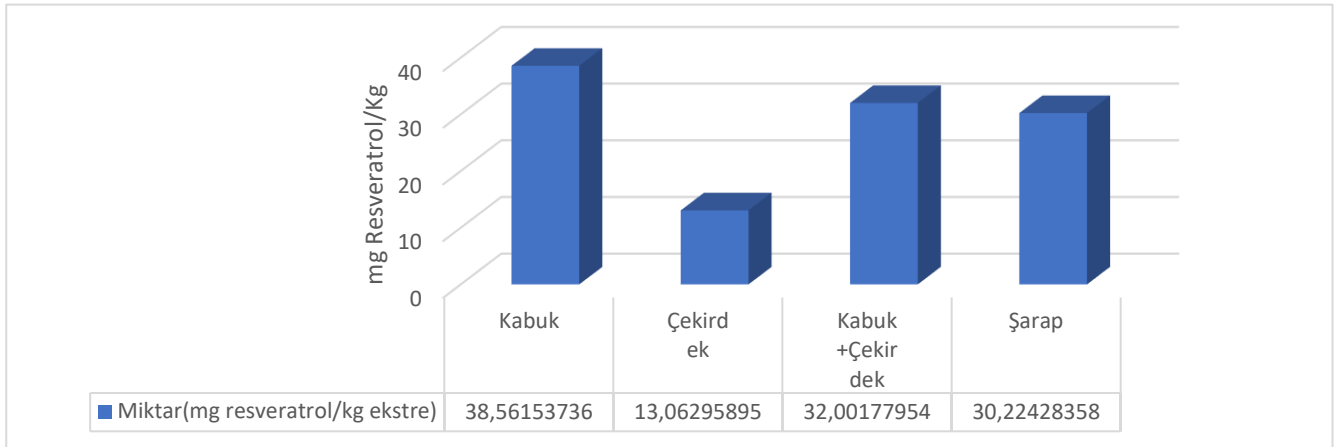
Son yıllarda artan ekonomik değeri yüksek ve çok talep edilen resveratrol etken maddesi giriş bölümünde de ayrıntılı olarak verildiği gibi kanser ve kalp-damar hastalıkları başta olmak üzere birçok sağlık alanında araştırması yapılan bir nutrasötik

olup kozmetik alanında da kullanımı yoğun olan bir üründür. Dünyada daha çok *Polygonum cuspidatum* bitkisinden elde edilmektedir.

Türkiye’de Elazığ’da ise bol miktarda şarap atığı olması ve bu malzemenin katma değeri yüksek bir ürüne çevrilmesinin ülke ekonomisine sağlayacağı katkı göz önüne alınarak farmakognozik açıdan değerlendirilmesi önemlidir.

Elâzığ bölgesi öküzgözü üzümünden hazırlanan şarapların üretimi sonrası kalan atık maddelerin ekonomiye yeniden kazandırılması amacıyla, atık maddelerin içerdiği resveratrolün elde edilmesi için yöntem geliştirme çalışmaları yapılmış, bunun yanı sıra üzümün kabuk, çekirdek gibi farklı kısımları ile üzümde elde edilen üzüm suyu ve şarapta resveratrol miktar tayini çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle üzüm meyvesinin hangi kısmının yüksek miktarda resveratrol içerdiğini tespit etmek amacıyla bitkinin kabuk ve çekirdeklerinin ekstraları elde edilmiş, şarap ve üzüm suyu liyofilize edilerek İTK ve HPLC analizleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.1 de verilmiştir.



Şekil 5.1. Üzüm kabuğu, çekirdeği, kabuk+çekirdek ve şaraptaki *trans*-resveratrol miktarları.

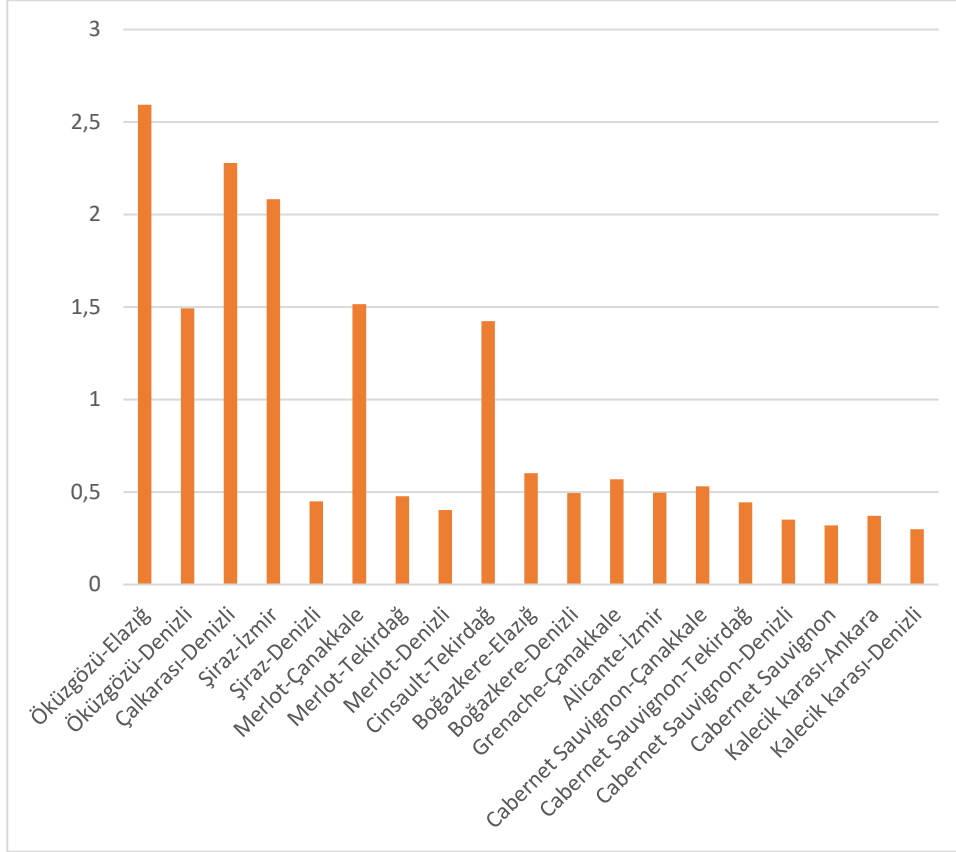
Numunelerin içerdiği resveratrol oranları incelendiğinde üzüm kabuklarının en yüksek resveratrol içeriğine sahip olduğu gözlenmiştir. Üzüm çekirdeğinin ise en düşük oranda resveratrol içeriğine sahip olduğu bulunmuştur. Şaraba geçen resveratrol miktarı ise kabuktan biraz düşük olmakla birlikte yine de yüksek orandadır. Bu daha önce incelediğimiz literatür taramaları ile örtüşmektedir (211). Üzüm suyunda ise resveratrole rastlanmamıştır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda yer alan Türkiye’de yetişen farklı üzüm şarabı çeşitlerinin içerdiği resveratrol miktarları Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1. Türkiye’de farklı bölgelerde yetiştirilen üzüm şarabı çeşitlerinin içerdiği resveratrol miktarları (3).

Üzüm Çeşidi	Yetiştirildiği Bölge	Resveratrol kons. mg/L
Öküzgözü	Elazığ	2,59
Öküzgözü	Denizli	1,49
Çalkarası	Denizli	2,27
Şiraz	İzmir	2,08
Şiraz	Denizli	0,45
Merlot	Çanakkale	1,51
Merlot	Tekirdağ	0,47
Merlot	Denizli	0,40
Cinsault	Tekirdağ	1,42
Boğazkere	Elazığ	0,60
Boğazkere	Denizli	0,49
Grenache	Çanakkale	0,56
Alicante	İzmir	0,49
Cabernet Sauvignon	Çanakkale	0,53
Cabernet Sauvignon	Tekirdağ	0,44
Cabernet Sauvignon	Denizli	0,35
Cabernet Sauvignon	İzmir	0,31
Kalecik karası	Ankara	0,37
Kalecik karası	Denizli	0,29

Tablo 5.1 ve Şekil 5.2’den de anlaşılacağı üzere Türkiye’de yetiştirilen üzüm çeşitleri içerisinde Öküzgözü üzümü en yüksek oranda resveratrol taşımakta ancak yetiştigi bölgenin de önemli olduğu tabloda açıkça görülmektedir. Elazığ’da yetiştirilen Öküzgözü üzümlerinin içerdiği resveratrol miktarı en yüksek olup 1. sırada yer almaktadır.

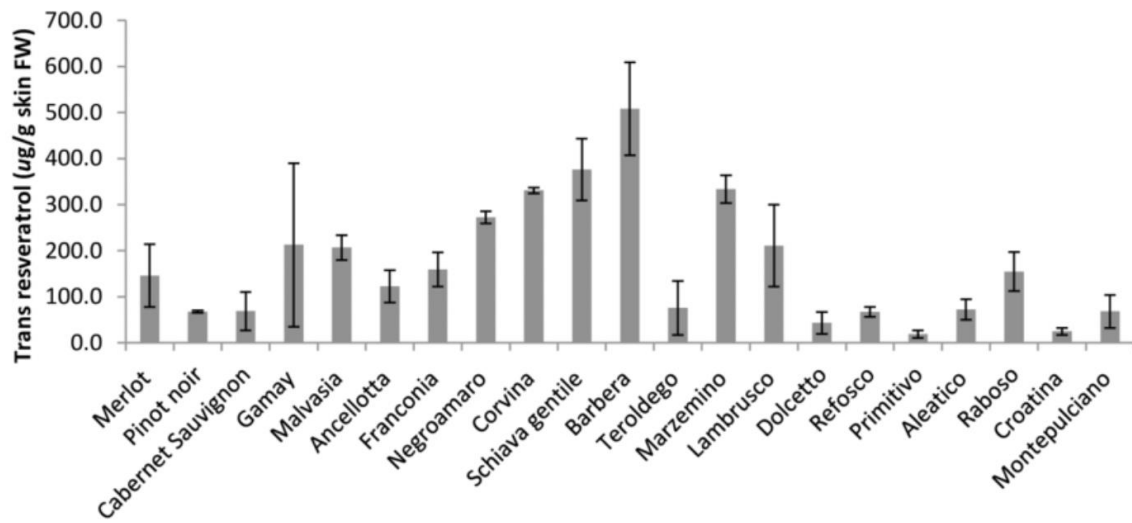


Şekil 5.2. Türkiye’de yetiştirilen üzüm çeşitlerinin resveratrol oranı.

Türkiye’de en fazla üzüm çeşidinin Denizli’de yetiştirildiği göze çarpmaktadır. Denizli’de Öküzgözü, Çalkarası, Şiraz, Merlot, Boğazkere, Cabernet Sauvignon ve Kalecik karası gibi üzüm çeşitleri yetiştirilmektedir. *trans*-resveratrol açısından bakıldığında Denizli’de yetişen üzümlerden Çalkarası üzümü Elazığ’da yetişen öküzgözü üzümünden sonra 2. sırada yer almaktadır. 3. Sırayı İzmir Şiraz üzümü almakta, 4. Sırayı Çanakkale Merlot ve Denizli Öküzgözü üzümleri paylaşmaktadır. Hemen arkasından Tekirdağ Cinsault üzümü gelmektedir. *trans*-resveratrol miktarı bakımından zayıf olan

üzümler ise beklenmedik biçimde Cabernet Sauvignon, Boğazkere ve Kalecik karası üzümleleridir. Oysa bu 3 üzüm çeşidi özellikle şarap üretiminde en çok tercih edilen üzümlelerdendir(3).

Diğer taraftan İtalya'da yetişen 21 farklı kırmızı üzüm çeşidinin kabuklarında bulunan *trans*-resveratrol oranları incelendiğinde Cabernet Sauvignon üzümlelerinin burada da düşük miktarda *trans*-resveratrol taşıdığı tespit edilmiştir (Şekil 5.3) (212).



Şekil 5.3. İtalya'da yetişen 21 farklı kırmızı üzüm çeşidinin kabuklarında bulunan *trans*-resveratrol oranları (212).

Buradan da anlaşılacağı üzere Elazığ'da bulunan ve Elazığ'da yetiştirilen üzümleleri kullanan bir firmanın atıklarından yararlanmanın akılcı olduğu bir gerçektir. Bu bağlamda çalışmamız önemli bir temele oturtulmuştur.

Resveratrolün izolasyon çalışmaları, şarap firmasından en yüksek miktarda temin edilen şarap atık çıktısı olan, işlenmesi ve ayrılması nispeten kolay olan kabuk ve çekirdek karışımı üzerinde yapılmış ve saf olarak *trans*-resveratrol elde edilmiştir. Bu da bize *trans*-resveratrol etken maddesinin endüstriyel olarak elde edilebilmesi için *Vitis vinifera* L. (asma) bitkisinin meyveleri olan üzümün şarap üretmek üzere endüstriyel kullanımından sonra atıklarından yararlanılabileceğini göstermiştir.

Konuyla ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde, üzümde bulunan *trans*-resveratrol miktarları üzerine etkili parametrelerin bilinmesi ve kontrol edilmesinin önemli olduğu gözlenmiştir. Bu nedenlerle sağlık yararları kanıtlanmış fenolik maddeleri daha fazla miktarlarda içeren daha kaliteli üzüm yetiştiriciliği yapılabilmesi önemlidir.

Pilot ölçekli çalışmada 5 kilogram şarap atıklarından 7,6 gram *trans*-resveratrol elde edilmiştir ve verim % 0,152 olarak hesaplanmıştır. Bugün dünyada *trans*-resveratrol, ticari olarak *Polygonum cuspidatum* bitkisinden elde edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise atık madde olan üzüm kabuklarından *trans*-resveratrol elde edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla ticari boyutta atık üzüm kabuklarından *trans*-resveratrol elde edilmesi ilk kez tarafımızdan gerçekleştirilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez sonunda, tez başlığında yer alan “Elâzığ bölgesi siyah üzümünün (*Vitis vinifera* L.) endüstriyel atıklarından yüksek saflıkta resveratrol elde edilmesi” hedeflerinin hepsi gerçekleştirilmiştir.

- Elâzığ bölgesi şarap ve pekmez üreticilerinin atıkları olan siyah üzümlerinden (*Vitis vinifera* L.) çeşitli ekstraksiyon ve fraksiyonlama işlemleri kullanılarak *trans*-resveratrolün saflaştırılması ilk kez yapılmıştır.
- Üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, üzüm suyu ve kırmızı şarabın içerdiği *trans*-resveratrol miktarı ilk kez eşzamanlı HPLC analizi ile tayin edilmiştir.
- Pilot ölçekte resveratrol izolasyonu Türkiye’de ilk kez gerçekleştirilmiştir.

Resveratrol ilaç, gıda takviyesi ve kozmetik sektöründe büyük oranda ve gittikçe artan miktarlarda talep görmektedir. Tez sonucunda atıkların değerlendirilmesini mümkün hale getirecek, yüksek katma değerli bir ürünün elde edilme yönteminin belirlenmiş olması önemlidir. Geliştirilen bu metot ile atıklardan katma değeri yüksek endüstriyel hammadde elde edilmesi amacı gerçekleştirilmiş ve bu alanda çalışacak firmalara ön ayak olunmuştur.

İlerleyen çalışmalarda endüstriyel ölçekte *trans*-resveratrol hammaddesinin elde edilmesi gerçekleştirilerek ülke ekonomisine katkı sağlanabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Grassi F, Arroyo-Garcia R. Origins and Domestication of the Grape. *Frontiers in Plant Science*. 2020;11:576305.
2. Ateş F, Uysal H, editors. Determinations of adaptation level of wine grape varieties in terms of climatic data in wine growing regions of Turkey. *BIO Web of Conferences*; 2017: EDP Sciences.
3. Yaman U, Adıgüzel B, Yücel UM, Cetinkaya N. Effect of Vegetation Time and Climatic Conditions on trans- Resveratrol Concentrations in Cabernet Sauvignon and Merlot Wines from Different Regions in Turkey. *South African Journal of Enology and Viticulture*. 2016;37:85-92.
4. Çaylak BA, Çetinkaya N, Yücel U. Bağcılık-Bitki Koruma Uygulamaları ve Farklı Bölge Kökenli Cabernet Sauvignon, Merlot Üzüm Çeşitlerinden Üretilen Şarapların Resveratrol Düzeyleri Üzerinde Araştırmalar. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2008;45(3):175-84.
5. Jiang B, Zhang Z-W. Comparison on Phenolic Compounds and Antioxidant Properties of Cabernet Sauvignon and Merlot Wines from Four Wine Grape-Growing Regions in China. *Molecules*. 2012;17(8):8804-21.
6. Cui Y, Lv W, editors. Comparative study of resveratrol in wines from three main grape regions in China. 3rd International Conference on Material, Mechanical and Manufacturing Engineering (IC3ME 2015); 2015: Atlantis Press.
7. Geana EI, Dinca OR, Ionete RE, Artem V, Niculescu VC. Monitoring trans-resveratrol in grape berry skins during ripening and in corresponding wines by HPLC. *Food Technology and Biotechnology*. 2015;53(1):73-80.
8. Irimia L, Patriche C, Murariu O. The impact of climate change on viticultural potential and wine grape varieties of a temperate wine growing region. *Applied Ecology & Environmental Research*. 2018;16(3).
9. Yalçın M, Örs A. A'dan Z'ye Şarap: Baküs; 2003.
10. Érsek T, Király Z. Phytoalexins: Warding-off compounds in plants? *Physiologia Plantarum*. 2006;68:343-6.
11. Hasan M, Bae H. An Overview of Stress-Induced Resveratrol Synthesis in Grapes: Perspectives for Resveratrol-Enriched Grape Products. *Molecules*. 2017;22(2):294.
12. Covas M-I, Nyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft H-JF, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(5):333-41.
13. Goszcz K, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response? *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(11):1209-25.
14. Mendes-Braz M, Martins JO. Diabetes Mellitus and Liver Surgery: The Effect of Diabetes on Oxidative Stress and Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:2456579.
15. Ahmed T, Javed S, Javed S, Tariq A, Šamec D, Tejada S, et al. Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights. *Molecular Neurobiology*. 2017;54(4):2622-35.

16. Takaoka M. Of the phenolic substrate of hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J Fac Sci Hokkaido Imper Univ.* 1940;3:1-16.
17. Goldberg DM, Ng E, Yan J, Karumanchiri A, Soleas GJ, Diamandis EP. Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *Journal of Wine Research.* 1996;7(1):13-24.
18. Colica C, Milanović M, Milić N, Aiello V, De Lorenzo A, Abenavoli L. A Systematic Review on Natural Antioxidant Properties of Resveratrol. *Natural Product Communications.* 2018;13(9):1934578X1801300923.
19. Tian B, Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2019;100(4):1392-404.
20. Dutta S, Sadhukhan P, Saha S, Sil PC. Regulation of Oxidative Stress by Different Naturally Occurring Polyphenolic Compounds: An Emerging Anticancer Therapeutic Approach. *Reactive Oxygen Species.* 2017;3(8):81-95.
21. Teissedre P-L, Stockley C, Boban M, Ruf J-C, Ortiz Alba M, Gambert P, Flesh M. The effects of wine consumption on cardiovascular disease and associated risk factors: a narrative review. *OENO One.* 2018;52(1):67-79.
22. Singh S, Kumar A, Kumar R, Maurya P, Nath D. Nutraceutical: A new scope and opportunity of healthcare. *PharmaTutor.* 2018;6(8):9-16.
23. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Ghidoni R, Ferraroni M, La Vecchia C. Resveratrol and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention.* 2005;14(2):139-42.
24. Anekonda TS. Resveratrol—A boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Research Reviews.* 2006;52(2):316-26.
25. Rivière C, Richard T, Quentin L, Krisa S, Mérillon J-M, Monti J-P. Inhibitory activity of stilbenes on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2007;15(2):1160-7.
26. Perez-Vizcaino F, Fraga CG. Research trends in flavonoids and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2018;646:107-12.
27. Aydın G, Erbaş O. The effects of resveratrol on human health. *Demiroglu Science University Florence Nightingale Journal of Medicine.* 2019;5(4):193-201.
28. Gürbüz O, Göçmen D, Dağdelen F, Gürsoy M, Aydın S, Şahin İ, et al. Determination of flavan-3-ols and trans-resveratrol in grapes and wine using HPLC with fluorescence detection. *Food Chemistry.* 2007;100(2):518-25.
29. Çaylak Adıgüzel B. Bazı bölgelerimizde üretilen şarapların resveratrol düzeyleri ve bölgelerin ekolojik koşullarının resveratrol içeriği üzerine etkileri. 2007.
30. Yaman ÜR, YILDIRIM HK, ADIGÜZEL B, Yücel U. Farklı bölgelerde yetişen boğazkere ve öküzgözü siyah üzüm çeşitlerinden üretilen şarapların resveratrol nicelikleri. *Akademik Gıda.* 2014;12(1):43-50.

31. Davis PH, Cullen J, Coode MJE. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh: University Press Edinburgh; 1965.
32. <https://www.kulturportali.gov.tr/turkiye/elazig/neyenir/okuzgozu-uzum> [
33. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the Pharmacological Effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its Bioactive Constituents: An Update. *Phytotherapy Research*. 2016;30(9):1392-403.
34. Wan Z-L, Wang J-M, Wang L-Y, Yang X-Q, Yuan Y. Enhanced Physical and Oxidative Stabilities of Soy Protein-Based Emulsions by Incorporation of a Water-Soluble Stevioside–Resveratrol Complex. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(18):4433-40.
35. Rebello LPG, Lago-Vanzela ES, Barcia MT, Ramos AM, Stringheta PC, Da-Silva R, et al. Phenolic composition of the berry parts of hybrid grape cultivar BRS Violeta (BRS Rubea×IAC 1398-21) using HPLC–DAD–ESI-MS/MS. *Food Research International*. 2013;54(1):354-66.
36. Burin VM, Ferreira-Lima NE, Panceri CP, Bordignon-Luiz MT. Bioactive compounds and antioxidant activity of *Vitis vinifera* and *Vitis labrusca* grapes: Evaluation of different extraction methods. *Microchemical Journal*. 2014;114:155-63.
37. Bakkalbaşı E. Tanenlerin Kimyası, Gıdalardaki Varlığı Ve Gıda İşlemenin Tanenler Üzerine Etkisi. *Akademik Gıda*. 2012;10(2):96-108.
38. Sabra A, Netticadan T, Wijekoon C. Grape bioactive molecules, and the potential health benefits in reducing the risk of heart diseases. *Food Chemistry: X*. 2021;12:100149.
39. Söylemezoğlu G. Üzümde Fenolik Bileşikler. *Gıda*. 2003;28(3).
40. Maugé C, Granier T, Chaudière J, Gargouri M, Langlois d'Estaintot B, Manigand C, Gallois B. Structural and mechanistic properties of grape leucoanthocyanidin reductase. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*. 2009;65(a1):134-.
41. Duta-Bratu C-G, Nitulescu GM, Mihai DP, Olaru OT. Resveratrol and Other Natural Oligomeric Stilbenoid Compounds and Their Therapeutic Applications. *Plants*. 2023;12(16):2935.
42. Liu Y, Liu Y, Chen H, Yao X, Xiao Y, Zeng X, et al. Synthetic Resveratrol Derivatives and Their Biological Activities: A Review. *Open Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;05:97-105.
43. Gündoğdu S, Uçar Ü, UZ A. SOURCES OF RESVERATROL AND ITS MEDICINAL SIGNIFICANCE RESVERATROLÜN BULUNDUĞU KAYNAKLAR VE TIBBİ ÖNEMİ. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2021;45(3).
44. Shrikanta A, Kumar A, Govindaswamy V. Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *J Food Sci Technol*. 2015;52(1):383-90.
45. Sobolev VS, Cole RJ. trans-resveratrol content in commercial peanuts and peanut products. *J Agric Food Chem*. 1999;47(4):1435-9.
46. Cheynier V, Schneider R, Salmon J-M, Fulcrand H. *Chemistry of wine*. Elsevier, Oxford. 2010:1119-72.
47. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life sciences*. 2000;66(8):663-73.

48. Liu B-l, Zhang X, Zhang W, Zhen H-n. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer biology & therapy*. 2007;6(12):1833-6.
49. Venugopal R, Liu RH. Phytochemicals in diets for breast cancer prevention: The importance of resveratrol and ursolic acid. *Food Science and Human Wellness*. 2012;1(1):1-13.
50. Kuhnle G, Spencer JP, Chowrimootoo G, Schroeter H, Debnam ES, Srai SKS, et al. Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;272(1):212-7.
51. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(11):3337-40.
52. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone? *Clinical Biochemistry*. 1997;30(2):91-113.
53. Tzanova M, Peeva P. Rapid HPLC Method for Simultaneous Quantification of trans-Resveratrol and Quercetin in the Skin of Red Grapes. *Food Analytical Methods*. 2018;11(2):514-21.
54. Nelson K, Lyles JT, Li T, Saitta A, Addie-Noye E, Tyler P, Quave CL. Anti-acne activity of Italian medicinal plants used for skin infection. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7:228083.
55. Insanu M, Karimah H, Pramastya H, Fidrianny I. Phytochemical compounds and pharmacological activities of *Vitis vinifera* L.: An updated review. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021;11(5):13829-49.
56. Radulescu C, Buruleanu LC, Nicolescu CM, Olteanu RL, Bumbac M, Holban GC, Simal-Gandara J. Phytochemical profiles, antioxidant and antibacterial activities of grape (*Vitis vinifera* L.) seeds and skin from organic and conventional vineyards. *Plants*. 2020;9(11):1470.
57. Manipal S, Fathima L, Hussain S, Venkat R. Efficacy of anti-bacterial and anti-fungal action on four medicinal plants extract the *A. arabica*, *T. chebula*, *A. indica* and *V. vinifera* against *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*-an in-vitro study. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2019;10(4):3121-6.
58. Moldovan ML, Carpa R, Fizeşan I, Vlase L, Bogdan C, Iurian SM, et al. Phytochemical profile and biological activities of tendrils and leaves extracts from a variety of *Vitis vinifera* L. *Antioxidants*. 2020;9(5):373.
59. Felhi S, Baccouch N, Ben Salah H, Smaoui S, Allouche N, Gharsallah N, Kadri A. Nutritional constituents, phytochemical profiles, in vitro antioxidant and antimicrobial properties, and gas chromatography–mass spectrometry analysis of various solvent extracts from grape seeds (*Vitis vinifera* L.). *Food science and biotechnology*. 2016;25:1537-44.
60. Pavić V, Kujundžić T, Kopic M, Jukić V, Braun U, Schwander F, Drenjančević M. Effects of Defoliation on phenolic concentrations, antioxidant and antibacterial activity of grape skin extracts of the varieties Blaifränkisch and Merlot (*Vitis vinifera* L.). *Molecules*. 2019;24(13):2444.
61. Filocamo A, Bisignano C, Mandalari G, Navarra M. In vitro antimicrobial activity and effect on biofilm production of a white grape juice (*Vitis vinifera*) extract. *Evidence-Based Complementary and alternative medicine*. 2015;2015.

62. Leal C, Santos RA, Pinto R, Queiroz M, Rodrigues M, Saavedra MJ, et al. Recovery of bioactive compounds from white grape (*Vitis vinifera* L.) stems as potential antimicrobial agents for human health. *Saudi journal of biological sciences*. 2020;27(4):1009-15.
63. Brown JC, Huang G, Haley-Zitlin V, Jiang X. Antibacterial effects of grape extracts on *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009;75(3):848-52.
64. Al-Habib A, Al-Saleh E, Safer A-M, Afzal M. Bactericidal effect of grape seed extract on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *The Journal of toxicological sciences*. 2010;35(3):357-64.
65. Tkacz K, Wojdyło A, Nowicka P, Turkiewicz I, Golis T. 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*. 2019;56:353-63.
66. Ostberg-Potthoff JJ, Berger K, Richling E, Winterhalter P. Activity-guided fractionation of red fruit extracts for the identification of compounds influencing glucose metabolism. *Nutrients*. 2019;11(5):1166.
67. Doshi P, Adsule P, Banerjee K, Oulkar D. Phenolic compounds, antioxidant activity and insulinotropic effect of extracts prepared from grape (*Vitis vinifera* L.) byproducts. *Journal of Food Science and Technology*. 2015;52:181-90.
68. Gharib A, Faezizadeh Z, Godarzee M. Treatment of diabetes in the mouse model by delphinidin and cyanidin hydrochloride in free and liposomal forms. *Planta medica*. 2013;79(17):1599-604.
69. Soares de Moura R, da Costa GF, Moreira ASB, Queiroz EF, Moreira DDC, Garcia-Souza EP, et al. *Vitis vinifera* L. grape skin extract activates the insulin-signalling cascade and reduces hyperglycaemia in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;64(2):268-76.
70. Jin HY, Cha YS, Baek HS, Park TS. Neuroprotective effects of *Vitis vinifera* extract on prediabetic mice induced by a high-fat diet. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(5):579.
71. Aouey B, Samet AM, Fetoui H, Simmonds MS, Bouaziz M. 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*. 2016;84:1088-98.
72. Balea ȘS, Pârvu AE, Pârvu M, Pop TI. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative effects of the *Vitis vinifera* L. var. Fetească Neagră and Pinot Noir pomace extracts. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:555169.
73. Esatbeyoglu T, Ewald P, Yasui Y, Yokokawa H, Wagner AE, Matsugo S, et al. Chemical characterization, free radical scavenging, and cellular antioxidant and anti-inflammatory properties of a stilbenoid-rich root extract of *Vitis vinifera*. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016.
74. Colombo F, Di Lorenzo C, Regazzoni L, Fumagalli M, Sangiovanni E, de Sousa LP, et al. Phenolic profiles and anti-inflammatory activities of sixteen table grape (*Vitis vinifera* L.) varieties. *Food & function*. 2019;10(4):1797-807.

75. Sangiovanni E, Di Lorenzo C, Piazza S, Manzoni Y, Brunelli C, Fumagalli M, et al. Vitis vinifera L. leaf extract inhibits in vitro mediators of inflammation and oxidative stress involved in inflammatory-based skin diseases. *Antioxidants*. 2019;8(5):134.
76. Sung MJ, Davaatseren M, Kim W, Park SK, Kim S-H, Hur HJ, et al. Vitisin A suppresses LPS-induced NO production by inhibiting ERK, p38, and NF- κ B activation in RAW 264.7 cells. *International immunopharmacology*. 2009;9(3):319-23.
77. Sangiovanni E, Di Lorenzo C, Colombo E, Colombo F, Fumagalli M, Frigerio G, et al. The effect of in vitro gastrointestinal digestion on the anti-inflammatory activity of Vitis vinifera L. leaves. *Food & function*. 2015;6(8):2453-63.
78. Simonetti G, Palocci C, Valletta A, Kolesova O, Chronopoulou L, Donati L, et al. Anti-Candida biofilm activity of pterostilbene or crude extract from non-fermented grape pomace entrapped in biopolymeric nanoparticles. *Molecules*. 2019;24(11):2070.
79. Simonetti G, Brasili E, Pasqua G. Antifungal activity of phenolic and polyphenolic compounds from different matrices of Vitis vinifera L. against human pathogens. *Molecules*. 2020;25(16):3748.
80. Fraternali D, Ricci D, Verardo G, Gorassini A, Stocchi V, Sestili P. Activity of Vitis vinifera tendrils extract against phytopathogenic fungi. *Natural product communications*. 2015;10(6):1934578X1501000661.
81. Simonetti G, Santamaria AR, D'Auria FD, Mulinacci N, Innocenti M, Cecchini F, et al. Evaluation of anti-Candida activity of Vitis vinifera L. seed extracts obtained from wine and table cultivars. *BioMed research international*. 2014;2014.
82. Simonetti G, D'Auria FD, Mulinacci N, Innocenti M, Antonacci D, Angiolella L, et al. Anti-dermatophyte and anti-Malassezia activity of extracts rich in polymeric flavan-3-ols obtained from Vitis vinifera seeds. *Phytotherapy Research*. 2017;31(1):124-31.
83. Houillé B, Papon N, Boudesocque L, Bourdeaud E, Besseau S, Courdavault V, et al. Antifungal activity of resveratrol derivatives against Candida species. *Journal of natural products*. 2014;77(7):1658-62.
84. da Costa GF, Ognibene DT, da Costa CA, Teixeira MT, Cordeiro VdSC, de Bem GF, et al. Vitis vinifera L. Grape Skin Extract Prevents Development of Hypertension and Altered Lipid Profile in Spontaneously Hypertensive Rats: Role of Oxidative Stress. *Preventive nutrition and food science*. 2020;25(1):25.
85. Godse S, Mohan M, Kasture V, Kasture S. Effect of myricetin on blood pressure and metabolic alterations in fructose hypertensive rats. *Pharmaceutical biology*. 2010;48(5):494-8.
86. Dinicola S, Cucina A, Pasqualato A, D'Anselmi F, Proietti S, Lisi E, et al. Antiproliferative and apoptotic effects triggered by grape seed extract (GSE) versus epigallocatechin and procyanidins on colon cancer cell lines. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(1):651-64.
87. Amico V, Barresi V, Chillemi R, Condorelli DF, Sciuto S, Spatafora C, Tringali C. Bioassay-guided isolation of antiproliferative compounds from grape (Vitis vinifera) stems. *Natural Product Communications*. 2009;4(1):1934578X0900400108.

88. Derry M, Raina K, Agarwal R, Agarwal C. Differential effects of grape seed extract against human colorectal cancer cell lines: The intricate role of death receptors and mitochondria. *Cancer letters*. 2013;334(1):69-78.
89. Cheah KYCKY, Howarth G, Bastian S. Grape seed extract dose-responsively decreases disease severity in a rat model of mucositis; concomitantly enhancing chemotherapeutic effectiveness in colon cancer cells. *PLoS ONE*.9(1):e85184.
90. Cheah KY, Howarth GS, Bindon KA, Kennedy JA, Bastian SEP. Low Molecular Weight Procyanidins from Grape Seeds Enhance the Impact of 5-Fluorouracil Chemotherapy on Caco-2 Human Colon Cancer Cells. *PLOS ONE*. 2014;9(6):e98921.
91. Aires V, Limagne E, Cotte AK, Latruffe N, Ghiringhelli F, Delmas D. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013;57(7):1170-81.
92. Polycarpou E, Meira LB, Carrington S, Tyrrell E, Modjtahedi H, Carew MA. Resveratrol 3-O-d-glucuronide and resveratrol 4'-O-d-glucuronide inhibit colon cancer cell growth: Evidence for a role of A3 adenosine receptors, cyclin D1 depletion, and G1 cell cycle arrest. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013;57(10):1708-17.
93. Colin DJ, Limagne E, Ragot K, Lizard G, Ghiringhelli F, Solary É, et al. The role of reactive oxygen species and subsequent DNA-damage response in the emergence of resistance towards resveratrol in colon cancer models. *Cell Death & Disease*. 2014;5(11):e1533-e.
94. Ladurner A, Schachner D, Schueller K, Pignitter M, Heiss EH, Somoza V, Dirsch VM. Impact of Trans-Resveratrol-Sulfates and -Glucuronides on Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity, Nitric Oxide Release and Intracellular Reactive Oxygen Species. *Molecules*. 2014;19(10):16724-36.
95. Postescu ID, Chereches G, Tatomir C, Daicoviciu D, Filip GA. Modulation of Doxorubicin-Induced Oxidative Stress by a Grape (*Vitis vinifera* L.) Seed Extract in Normal and Tumor Cells. *Journal of Medicinal Food*. 2012;15(7):639-45.
96. Sei-ichi K, Toda K, Matsumoto K, Ishihara C, Nonobe S, Matsunaga C, et al. Isolation and characterization of a novel oligomeric proanthocyanidin with significant anti-cancer activities from grape stems (*Vitis vinifera*). *Scientific Reports*. 2019;9(1):12046.
97. Decean H, Fischer-Fodor E, Tatomir C, Perde-Schrepler M, Somfelean L, Burz C, et al. *Vitis vinifera* seeds extract for the modulation of cytosolic factors BAX- α and NF- κ B involved in UVB-induced oxidative stress and apoptosis of human skin cells. *Clujul Med*. 2016;89(1):72-81.
98. Aja I, Ruiz-Larrea MB, Courtois A, Krisa S, Richard T, Ruiz-Sanz J-I. Screening of Natural Stilbene Oligomers from *Vitis vinifera* for Anticancer Activity on Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Antioxidants*. 2020;9(6):469.
99. Santos IB, de Bem GF, Cordeiro VSC, da Costa CA, de Carvalho LCRM, da Rocha APM, et al. Supplementation with *Vitis vinifera* L. skin extract improves insulin resistance and prevents hepatic lipid accumulation and steatosis in high-fat diet-fed mice. *Nutrition research*. 2017;43:69-81.

100. da Costa GF, Santos IB, de Bem GF, Cordeiro VSC, da Costa CA, de Carvalho LCRM, et al. The beneficial effect of anthocyanidin-rich *Vitis vinifera* L. grape skin extract on metabolic changes induced by high-fat diet in mice involves antiinflammatory and antioxidant actions. *Phytotherapy Research*. 2017;31(10):1621-32.
101. Fan M, Choi Y-J, Tang Y, Bae SM, Yang HP, Kim E-K. Efficacy and mechanism of polymerized anthocyanin from grape-skin extract on high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2019;11(11):2586.
102. Giribabu N, Eswar Kumar K, Swapna Rekha S, Muniandy S, Salleh N. *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;2015.
103. Ky I, Teissedre P-L. Characterisation of Mediterranean grape pomace seed and skin extracts: Polyphenolic content and antioxidant activity. *Molecules*. 2015;20(2):2190-207.
104. Sochorova L, Prusova B, Jurikova T, Mlcek J, Adamkova A, Baron M, Sochor J. The study of antioxidant components in grape seeds. *Molecules*. 2020;25(16):3736.
105. Zeghad N, Ahmed E, Belkhiri A, Vander Heyden Y, Demeyer K. Antioxidant activity of *Vitis vinifera*, *Punica granatum*, *Citrus aurantium* and *Opuntia ficus indica* fruits cultivated in Algeria. *Heliyon*. 2019;5(4).
106. Yilmaz Y, Göksel Z, Erdoğan SS, Öztürk A, Atak A, Özer C. Antioxidant activity and phenolic content of seed, skin and pulp parts of 22 grape (*Vitis vinifera* L.) cultivars (4 common and 18 registered or candidate for registration). *Journal of Food Processing and Preservation*. 2015;39(6):1682-91.
107. Liu Q, Tang G-Y, Zhao C-N, Feng X-L, Xu X-Y, Cao S-Y, et al. Comparison of antioxidant activities of different grape varieties. *Molecules*. 2018;23(10):2432.
108. Fraternali D, De Bellis R, Calcabrini C, Potenza L, Cucchiari L, Mancini U, et al. Aqueous extract from *Vitis vinifera* tendrils is able to enrich keratinocyte antioxidant defences. *Natural product communications*. 2011;6(9):1934578X1100600925.
109. Tenore GC, Manfra M, Stiuso P, Coppola L, Russo M, Gomez Monterrey IM, Campiglia P. 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*. 2012;60(38):9680-7.
110. Veskokouk AS, Kyparos A, Nikolaidis MG, Stagos D, Aligiannis N, Halabalaki M, et al. The antioxidant effects of a polyphenol-rich grape pomace extract in vitro do not correspond in vivo using exercise as an oxidant stimulus. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012.
111. Cotoras M, Vivanco H, Melo R, Aguirre M, Silva E, Mendoza L. In vitro and in vivo evaluation of the antioxidant and prooxidant activity of phenolic compounds obtained from grape (*Vitis vinifera*) pomace. *Molecules*. 2014;19(12):21154-67.
112. Dai J, Wang G, Li W, Zhang L, Yang J, Zhao X, et al. High-throughput screening for anti-influenza A virus drugs and study of the mechanism of procyanidin on influenza A virus-induced autophagy. *Journal of biomolecular screening*. 2012;17(5):605-17.

113. Lin S-C, Ho C-T, Chuo W-H, Li S, Wang TT, Lin C-C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):1-10.
114. Berardi V, Ricci F, Castelli M, Galati G, Risuleo G. 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*. 2009;28:1-7.
115. Kwak SC, Cheon Y-H, Lee CH, Jun HY, Yoon K-H, Lee MS, Kim J-Y. Grape seed proanthocyanidin extract prevents bone loss via regulation of osteoclast differentiation, apoptosis, and proliferation. *Nutrients*. 2020;12(10):3164.
116. Fujishita K, Ozawa T, Shibata K, Tanabe S, Sato Y, Hisamoto M, et al. Grape Seed Extract Acting on Astrocytes Reveals Neuronal Protection Against Oxidative Stress via Interleukin-6-mediated Mechanisms. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2009;29(8):1121-9.
117. Porquet D, Casadesús G, Bayod S, Vicente A, Canudas AM, Vilaplana J, et al. Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *AGE*. 2013;35(5):1851-65.
118. Rodrigues AD, Scheffel TB, Scola G, Santos MTd, Fank B, de Freitas SCV, et al. Neuroprotective and anticonvulsant effects of organic and conventional purple grape juices on seizures in Wistar rats induced by pentylentetrazole. *Neurochemistry International*. 2012;60(8):799-805.
119. Dani C, Oliboni LS, Agostini F, Funchal C, Serafini L, Henriques JA, Salvador M. Phenolic content of grapevine leaves (*Vitis labrusca* var. Bordo) and its neuroprotective effect against peroxide damage. *Toxicology in Vitro*. 2010;24(1):148-53.
120. Lakshmi BVS, Sudhakar M, Anisha M. Neuroprotective role of hydroalcoholic extract of *Vitis vinifera* against aluminium-induced oxidative stress in rat brain. *NeuroToxicology*. 2014;41:73-9.
121. Ismail AFM, Moawed FSM, Mohamed MA. Protective mechanism of grape seed oil on carbon tetrachloride-induced brain damage in γ -irradiated rats. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2015;153:317-23.
122. Ding Y, Dai X, Jiang Y, Zhang Z, Li Y. Functional and Morphological Effects of Grape Seed Proanthocyanidins on Peripheral Neuropathy in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Phytotherapy Research*. 2014;28(7):1082-7.
123. Cronin H, Draelos ZD. Original Contribution: Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2010;9(3):218-25.
124. Sharif A, Akhtar N, Khan MS, Menea A, Menea B, Khan BA, Menea F. Formulation and evaluation on human skin of a water-in-oil emulsion containing Muscat hamburg black grape seed extract. *International Journal of Cosmetic Science*. 2015;37(2):253-8.
125. Song Y-J, Zhong C-B, Wu W. Resveratrol and diabetic cardiomyopathy: focusing on the protective signaling mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020;2020.
126. Bostanghadiri N, Pormohammad A, Chirani AS, Pouriran R, Erfanimanesh S, Hashemi A. Comprehensive review on the antimicrobial potency of the plant polyphenol Resveratrol. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:1588-95.

127. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018;58(9):1428-47.
128. Zhang L-X, Li C-X, Kakar MU, Khan MS, Wu P-F, Amir RM, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;143:112164.
129. Gautam SC, Xu YX, Dumaguin M, Janakiraman N, Chapman RA. Resveratrol selectively inhibits leukemia cells: a prospective agent for ex vivo bone marrow purging. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25(6):639-45.
130. Estrov Z, Shishodia S, Faderl S, Harris D, Van Q, Kantarjian HM, et al. Resveratrol blocks interleukin-1 β -induced activation of the nuclear transcription factor NF- κ B, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Blood*. 2003;102(3):987-95.
131. Zaidi SFH, Ahmed K, Yamamoto T, Kondo T, Usmanghani K, Kadowaki M, Sugiyama T. Effect of resveratrol on *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 secretion, reactive oxygen species generation and morphological changes in human gastric epithelial cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32(11):1931-5.
132. WANG Z, ZOU J, HUANG Y, CAO K, XU Y, WU JM. Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chinese Medical Journal*. 2002;115(03):377-80.
133. Liu Q, Kim C, Jo YH, Kim SB, Hwang BY, Lee MK. Synthesis and Biological Evaluation of Resveratrol Derivatives as Melanogenesis Inhibitors. *Molecules*. 2015;20(9):16933-45.
134. Newton RA, Cook AL, Roberts DW, Helen Leonard J, Sturm RA. Post-Transcriptional Regulation of Melanin Biosynthetic Enzymes by cAMP and Resveratrol in Human Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(9):2216-27.
135. Ratz-Łyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2019;21(2):84-90.
136. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008;7(1):2-7.
137. Gehm BD, Jm M, Py C, JI J. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94 25:14138-43.
138. Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;252:699-713.
139. Courtaut F, Aires V, Acar N, Bretillon L, Guerrera IC, Chhuon C, et al. RESVEGA, a Nutraceutical Omega-3/Resveratrol Supplementation, Reduces Angiogenesis in a Preclinical Mouse Model of Choroidal Neovascularization. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):11023.
140. Kurt AH, Kara ÖZtabağ C, Kaymaz A. Yaşıa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Yeni Tedavi Yaklaşımlarında Polifenoller. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022;12(3):573-7.

141. Davalos A, Fernández-Hernando C, Cerrato F, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Gomez-Cordoves C, Lasunción MA. Red grape juice polyphenols alter cholesterol homeostasis and increase LDL-receptor activity in human cells in vitro. *The Journal of nutrition*. 2006;136(7):1766-73.
142. Snopek L, Mlcek J, Sochorova L, Baron M, Hlavacova I, Jurikova T, et al. Contribution of red wine consumption to human health protection. *Molecules*. 2018;23(7):1684.
143. Castaldo L, Narváez A, Izzo L, Graziani G, Gaspari A, Di Minno G, Ritieni A. Red wine consumption and cardiovascular health. *Molecules*. 2019;24(19):3626.
144. Wei S, Yu X. Efficacy of resveratrol supplementation on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*. 2021;57:102635.
145. Olas B, Wachowicz B. Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Platelets*. 2005;16(5):251-60.
146. Zordoky BNM, Robertson IM, Dyck JRB. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(6):1155-77.
147. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*. 2018;6(3):91.
148. Zhou D-D, Luo M, Huang S-Y, Saimaiti A, Shang A, Gan R-Y, Li H-B. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021;2021:1-15.
149. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425(6954):191-6.
150. Kaeberlein M, McDonagh T, Heltweg B, Hixon J, Westman EA, Caldwell SD, et al. Substrate-specific Activation of Sirtuins by Resveratrol *. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(17):17038-45.
151. Wang A, Liu M, Liu X, Dong LQ, Glickman RD, Slaga TJ, et al. Up-regulation of Adiponectin by Resveratrol: THE ESSENTIAL ROLES OF THE Akt/FOXO1 AND AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE SIGNALING PATHWAYS AND DsbA-L *. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(1):60-6.
152. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice☆☆Part of this work was conducted at the Department of Dermatology, Case Western Reserve University and the Research Institute of University Hospitals of Cleveland, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44106. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2003;186(1):28-37.
153. Hou Z, Lambert JD, Chin K-V, Yang CS. Effects of tea polyphenols on signal transduction pathways related to cancer chemoprevention. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2004;555(1):3-19.

154. Yoon JH, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Med J.* 2005;46(5):585-96.
155. Potapovich AI, Lulli D, Fidanza P, Kostyuk VA, De Luca C, Pastore S, Korkina LG. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF κ B and AhR and EGFR–ERK pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2011;255(2):138-49.
156. Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of Ultraviolet B Exposure-Mediated Activation of NF- κ B in Normal Human Keratinocytes by Resveratrol. *Neoplasia.* 2003;5(1):74-82.
157. Pastore S, Mascia F, Mariani V, Girolomoni G. The Epidermal Growth Factor Receptor System in Skin Repair and Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology.* 2008;128(6):1365-74.
158. Sticozzi C, Belmonte G, Cervellati F, Muresan XM, Pessina F, Lim Y, et al. Resveratrol protects SR-B1 levels in keratinocytes exposed to cigarette smoke. *Free Radical Biology and Medicine.* 2014;69:50-7.
159. Sticozzi C, Cervellati F, Muresan XM, Cervellati C, Valacchi G. Resveratrol prevents cigarette smoke-induced keratinocytes damage. *Food & function.* 2014;5(9):2348-56.
160. Chen M-l, Li J, Xiao W-r, Sun L, Tang H, Wang L, et al. Protective effect of resveratrol against oxidative damage of UVA irradiated HaCaT cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006;31(5):635-9.
161. Gonç GMS, Barros PP, da Silva GH, dos Santos EM, Minutti AF. Formulations containing curcumin or trans-resveratrol increase dermal thickness in rats submitted to chemical peeling. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications.* 2017;7(1):14-26.
162. Ferzli G, Patel M, Phrsai N, Brody N. Reduction of facial redness with resveratrol added to topical product containing green tea polyphenols and caffeine. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(7):770-4.
163. Cui X, Jin Y, Hofseth AB, Pena E, Habiger J, Chumanevich A, et al. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer prevention research.* 2010;3(4):549-59.
164. Bhullar KS, Hubbard BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2015;1852(6):1209-18.
165. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2007;224(3):274-83.
166. Sayın O, Arslan N, Guner G. Resveratrol ve kardiyovasküler sistem. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2008;33(3):117-21.
167. Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, Battimiello V, Fardella N, Iardi G, et al. Resveratrol-Containing Gel for the Treatment of Acne Vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2011;12(2):133-41.
168. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research.* 2012;32(7):537-41.

169. Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, Thandapilly SJ, Yu L, Kalantarhormozi M, et al. Antihyperglycemic Effects of Short Term Resveratrol Supplementation in Type 2 Diabetic Patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:851267.
170. Bashmakov YK, Assaad-Khalil SH, Abou Seif M, Udumyan R, Megallaa M, Rohoma KH, et al. Resveratrol Promotes Foot Ulcer Size Reduction in Type 2 Diabetes Patients. *ISRN Endocrinology*. 2014;2014:816307.
171. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British journal of nutrition*. 2011;106(3):383-9.
172. Poniewierska-Baran A, Bochniak O, Warias P, Pawlik A. Role of sirtuins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1532.
173. Brown K, Theofanous D, Britton RG, Aburido G, Pepper C, Sri Undru S, Howells L. Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):747.
174. Liu K, Zhou R, Wang B, Mi M-T. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(6):1510-9.
175. Seyyedebrahimi S, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetologica*. 2018;55(4):341-53.
176. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clinical Biochemistry*. 2003;36(1):79-87.
177. Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clinica Chimica Acta*. 1996;246(1):163-82.
178. Bardi P, De Lalla A, Volpi L, Di Perri T. Stimulation of endogenous adenosine release by oral administration of quercetin and resveratrol in man. *Drugs Exp Clin Res*. 1999;25(2-3):105-10.
179. Bharat B A, Anjana B, Rishi S A, Navindra P S, Shishir S, Yasunari T. Role of Resveratrol in Prevention and Therapy of Cancer: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Research*. 2004;24(5A):2783.
180. Farris P, Yatskayer M, Chen N, Krol Y, Oresajo C. Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(12):1467-72.
181. Miura T, Muraoka S, Ikeda N, Watanabe M, Fujimoto Y. Antioxidative and Prooxidative Action of Stilbene Derivatives. *Pharmacology & Toxicology*. 2000;86(5):203-8.
182. Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, Recchia FA, Sonntag WE, Pearson K, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(1):H18-H24.


183. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2010;298(3):F662-F71.
184. Buonocore D, Lazzeretti A, Tocabens P, Nobile V, Cestone E, Santin G, et al. Resveratrol-procyanidin blend: nutraceutical and antiaging efficacy evaluated in a placebocontrolled, double-blind study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2012;5(null):159-65.
185. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and Apo B in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(5):810-21.
186. Sahebkar A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2013;71(12):822-35.
187. Dyck GJ, Raj P, Zieroth S, Dyck JR, Ezekowitz JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: a narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(4):904.
188. Wong R, Howe P, Buckley J, Coates A, Kunz I, Berry N. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(11):851-6.
189. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2012;50(3):179-87.
190. Su M, Zhao W, Xu S, Weng J. Resveratrol in treating diabetes and its cardiovascular complications: a review of its mechanisms of action. *Antioxidants*. 2022;11(6):1085.
191. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-Year Consumption of a Grape Nutraceutical Containing Resveratrol Improves the Inflammatory and Fibrinolytic Status of Patients in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):356-63.
192. Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M, Lamuela-Raventós RM, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Arós F, et al. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological Research*. 2012;65(6):615-20.
193. Sharma S, Kulkarni S, Chopra K. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin attenuates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rats. 2006.
194. Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, on thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2007;21(1):89-94.
195. Kumar A, Kaundal RK, Iyer S, Sharma SS. Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy. *Life sciences*. 2007;80(13):1236-44.

196. Roy Chowdhury SK, Smith DR, Saleh A, Schapansky J, Marquez A, Gomes S, et al. Impaired adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes. *Brain*. 2012;135(6):1751-66.
197. Prabhakar O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2013;386(8):705-10.
198. Jing Y-H, Chen K-H, Kuo P-C, Pao C-C, Chen J-K. Neurodegeneration in streptozotocin-induced diabetic rats is attenuated by treatment with resveratrol. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):116-27.
199. Schmatz R, Mazzanti CM, Spanevello R, Stefanello N, Gutierrez J, Corrêa M, et al. Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*. 2009;610(1-3):42-8.
200. Damián JP, Acosta V, Da Cuña M, Ramírez I, Oddone N, Zambrana A, et al. Effect of resveratrol on behavioral Performance of Streptozotocin-induced diabetic mice in Anxiety tests. *Experimental animals*. 2014;63(3):277-87.
201. Park E-J, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(6):1071-113.
202. Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. 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*. 2010;91(6):1590-7.
203. Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017;1403(1):142-9.
204. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Molecular and functional models in neuropsychiatry*. 2011:121-47.
205. Hurley LL, Akinfiresoye L, Kalejaiye O, Tizabi Y. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. *Behavioural brain research*. 2014;268:1-7.
206. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2019;27(1):1-14.
207. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015;85(16):1383-91.
208. Evans HM, Howe PR, Wong RH. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients*. 2017;9(1):27.
209. Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and vascular function. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9):2155.

210. Adigüzel Bç. Üzüm ve fermente üzüm sularında bulunan resveratrol miktarını etkileyen faktörler. Tarım bilimleri araştırma dergisi. 2018;11(2):29-36.
211. Aggarwal BB, Shishodia S. Resveratrol in health and disease: CRC Press; 2005.
212. Vincenzi S, Tomasi D, Gaiotti F, Lovat L, Giacosa S, Torchio F, et al. Comparative study of the resveratrol content of twenty-one Italian red grape varieties. South African Journal of Enology and Viticulture. 2013;34(1):30-5.

8. EK'LER

EK.1 Tez Çalışması Dijital Makbuzu




Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Ahmet Yasin Akcan
Ödev başlığı:	ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÖKÜZGÖZÜ ÜZÜMÜNÜN (VİTİS VİNIF...
Gönderi Başlığı:	ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÖKÜZGÖZÜ ÜZÜMÜNÜN (VİTİS VİNIF...
Dosya adı:	AHMET_YASI_N_AKCAN_TEZ-Turnitin.docx
Dosya boyutu:	2.13M
Sayfa sayısı:	118
Kelime sayısı:	14,391
Karakter sayısı:	104,087
Gönderim Tarihi:	25-Nis-2024 06:17ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2361552588



The thumbnail shows the first page of the thesis document. The text is in Turkish and includes the title 'ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÖKÜZGÖZÜ ÜZÜMÜNÜN (VİTİS VİNIF...)' and the author's name 'AHMET_YASI_N_AKCAN'. The page number '118' is also visible.

Copyright 2024 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

EK.2 Tez Orijinallik Raporu

TEZİN TAM BAŞLIĞI: ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÜZÜMÜNÜN (*VITIS VINIFERA* L.) ENDÜSTRİYEL ATIKLARINDAN YÜKSEK SAFLIKTA RESVERATROL ELDE EDİLMESİ

ELAZIĞ BÖLGESİ SİYAH ÖKÜZGÖZÜ ÜZÜMÜNÜN (*VITIS VINIFERA* L.) ENDÜSTRİYEL ATIKLARINDAN YÜKSEK SAFLIKTA RESVERATROL ELDE EDİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	%	% 4	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Carbo-Dorca, R.. "Quantum mechanical origin of QSAR: theory and applications", Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 20000612 Yayın	<% 1
2	Peter Davis. "40. VITACEAE (Ampelidaceae)", Walter de Gruyter GmbH, 1984 Yayın	<% 1
3	dos Santos, Carmo Isabel Costa Fernandes Madaleno. "A Funcionalização de Esteroides Com Heterociclos No Desenvolvimento de Potenciais Inibidores da Glicoproteína-P Experiência Profissionalizante Na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação", Universidade da Beira Interior (Portugal), 2023 Yayın	<% 1
4	SAYIN, Oya, ARSLAN, Nur and GÜNER, Gül. "Resveratrol ve kardiyovasküler sistem", Türk Biyokimya Derneği, 2008. Yayın	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ