

Üzüm Ürünlerinin Tıp Sektöründe Kullanım Potansiyeli

Okan Demirağ* 

¹Tekirdağ Bağcılık Araştırma Enstitüsü, Tekirdağ, Türkiye

Nasıl alıntı yapılır: Demirağ, O (2025). Üzüm Ürünlerinin Tıp Sektöründe Kullanım Potansiyeli. Viticulture Studies (VIS), 6(1): 1 – 18.
<https://doi.org/10.52001/vis.2026.31.1.18>

Makale Geçmişi:

Başvuru tarihi: 02.07.2025

Kabul tarihi: 14.10.2025

Yayın tarihi: 30.01.2026

Sorumlu Yazar

okan.demirag@tarimorman.gov.tr

Anahtar Kelimeler

Üzüm ürünleri

Tıp

Fenolik

Sağlık

Keywords

Grape products

Medicine

Phenolic

Health

Özet

Üzüm ve ürünleri, zengin biyoaktif bileşen profilleri sayesinde beslenme ve endüstri için büyük önem taşır. Bu derleme, üzüm polifenollerini, antosiyaninler, resveratrol ve kuersetin gibi biyoaktif bileşiklerin potansiyel sağlık faydalarını, biyoyararlılıklarını ve alternatif uygulamalarını inceler. Makalede, üzüm bileşenlerinin antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuar ve antikanser etkileri ile kardiyovasküler sağlık ve yara iyileşmesi üzerindeki katkıları özetlenmektedir. Biyoyararlılık kısmında, emilim zorlukları ve bunu aşma stratejileri ele alınmaktadır. Üzüm, beslenmenin yanı sıra kozmetik, tıbbi ekipmanlar, tekstil ve gıda ambalajı gibi çeşitli endüstriyel alanlarda da değerlendirilmektedir. Yasal düzenlemeler ve maksimum dozaj limitleri de çalışmada incelenmiştir. Sonuç olarak, üzüm biyoaktiflerinin sağlık ve endüstriyel inovasyon için önemli potansiyeli vurgulanmaktadır. Ancak, mekanizmaların tam anlaşılması, dozajların standardize edilmesi ve otoritelerce kabulü için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar, üzümün potansiyelini tam olarak ortaya koyacaktır.

Potential Use of Grape Products in the Medical Sector

Abstract

Grapes and their products are of great importance for nutrition and industry due to their rich bioactive compound profiles. This review explores the potential health benefits, bioavailability, and alternative applications of grape bioactive compounds, including polyphenols, anthocyanins, resveratrol, and quercetin. The article summarizes the antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer effects of grape components, along with their contributions to cardiovascular health and wound healing. The bioavailability section addresses absorption challenges and strategies to overcome them. Beyond nutrition, grapes are also utilized in various industrial fields such as cosmetics, medical equipment, textiles, and food packaging. Regulatory frameworks and maximum dosage limits have also been examined. In conclusion, grape bioactives hold significant potential for health and industrial innovation. However, further scientific studies are needed for a complete understanding of their mechanisms, standardization of dosages, and broader regulatory acceptance. These studies will unlock the full potential of grapes.

Giriş

Üzüm meyvesi, binlerce yıldır tarımı yapılan ve birçok eski medeniyet tarafından şarap yapımında kullanılmış, önemli meyve ürünlerinden biridir. Üzüm, üzüm suyu, şarap, çekirdek yağı, kuru üzüm, sirke, reçel ve jöle gibi ürünlerin üretiminde kullanıldığından yüksek ekonomik değere sahiptir (Sirohi ve ark., 2020).

Üzümün küresel bir bahçecilik ürünü olmasının yanı sıra, insan kültürünün gelişimiyle de tarihi bağları bulunmaktadır (This ve ark., 2006).

Kırmızı şarabın insan sağlığına olan faydaları ilk kez 1990'larda "Fransız Paradoksu" olarak tanıtılmıştır. Bu fenomen, Fransız nüfusundaki yüksek doymuş yağ tüketimine rağmen daha düşük kardiyovasküler rahatsızlığa rastlanması olgusudur (Renaud ve Lorgèril,

1990). Daha sonra, bu "Paradoksun", kırmızı şarapta bulunan ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltma yeteneği kanıtlanmış ve LDL (düşük yoğunluklu lipoproteinler) oksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş bir fenolik bileşik olan resveratrol' den kaynaklandığı ortaya konmuştur. Resveratrol tarafından LDL oksidasyonunun inhibisyonu, "Fransız Paradoksu" nun ana mekanizması olmasa da, kırmızı şarap biyoaktif bileşikleri üzerine birçok çalışmaya yol açmış ve bu sayede insan sağlığına faydaları hakkında farkındalık yaratmıştır (Sirohi ve ark., 2020).

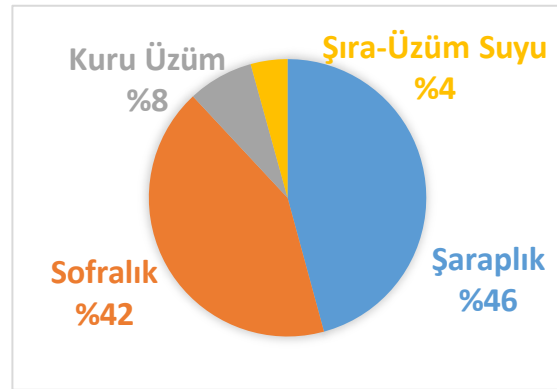
Vitaceae familyasında, tarımsal açıdan büyük öneme sahip olan *Vitis* cinsi, büyük oranda Kuzey Yarımküre'de bulunan 60 farklı türe sahiptir. Bunlar içinde, *V. vinifera*, küresel şarap endüstrisinde yaygın olarak kullanılan türdür ve Avrasya'ya özgü tek cins olup, tahmini olarak 65 milyon yıl önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (This ve ark., 2006). Uluslararası Bağcılık ve Şarap Örgütü (OIV) verilerine göre, 2022 yılında küresel üzüm üretimi 80,1 milyon ton olarak gerçekleşmiştir. Bu üretimin büyük bir kısmı, Şekil 1.'de de görülebileceği gibi şarap endüstrisi ve sofralık üzüm olarak tüketilmektedir:

- Şarap için kullanılan üzüm: 34,1 milyon ton
- Sofralık üzüm: 31,5 milyon ton
- Kuru üzüm: 5,7 milyon ton
- Şıra ve üzüm suyu: 3,2 milyon ton

Bu dağılım, üzümün ekonomik ve kültürel önemini yanı sıra, farklı endüstrilere sağladığı hammadde çeşitliliğini de gözler önüne sermektedir (International Organisation of Vine and Wine, 2022). Günümüzde üzüm ve ürünleri, geleneksel kullanımlarının ötesinde, tıp/ sağlık sektöründe potansiyel uygulamalarıyla da büyük ilgi görmektedir. Bu derleme makalesi, üzüm ve ürünlerinin farmakolojik ve terapötik potansiyelini mevcut bilimsel kanıtlar ışığında incelemeyi amaçlamaktadır.

Üzümün Kimyasal Yapısı ve Biyoaktif Bileşenleri

Üzümler (*Vitis spp.*), birincil ve ikincil metabolitler açısından oldukça zengindir. Meyvenin kimyasal yapısı bu metabolizmaların ilişkisinden çokça etkilenir (Torres ve ark., 2020). Üzümdeki ikincil metabolitler arasında, polifenoller en yaygın bulunanlardır ve şarap özelliklerine etki etmesinin yanı sıra insan



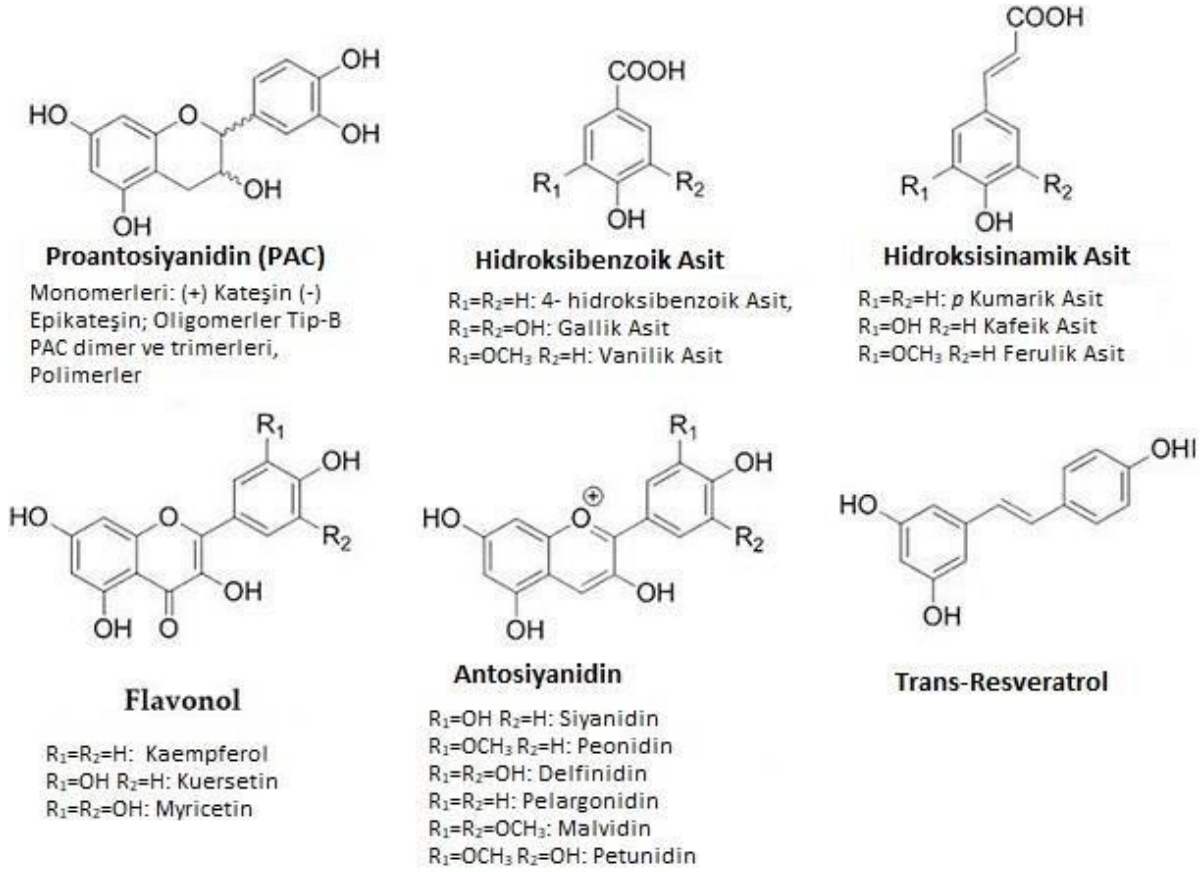
Şekil 1. Dünyada üzümün kullanım alanları (International Organisation of Vine and Wine, 2022).

sağlığına faydaları da bulunmaktadır. (Şikuten ve ark., 2020). Şarap, polifenoller de dahil olmak üzere birçok Şekil 2.'deki gibi pekçok bileşeni bünyesinde barındırır ve bu fenolik bileşikler, şarap kalitesi (renk, aroma, tat) ile sağlık teşvik edici özellikler (antioksidan ve kardiyoprotektif) arasında güçlü bir ilişki gösterir (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021). Polifenoller temel olarak flavonoidler ve non-flavonoidler olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021).

Flavonoidler

Flavonoidler, aromatik halka yapısına sahip, hidroksillenmiş fenolik bileşiklerin özel bir kategorisidir (Singh ve ark., 2021). Bu bileşik, kimyasal olarak 15 karbonlu bir yapıya sahiptir. Bu yapı, iki adet benzen halkası (C6) ve aralarındaki üç karbonlu bir zincirden (C3) oluşur. Bu üç karbonlu zincir, yapının içinde bulunan bir oksijen atomuyla bağlanarak halka şeklinde kapanır. Bu karbon iskeleti ve ona bağlı çoklu radikaller, bu ailenin kimyasal çeşitliliğini belirler. Flavonoidlerin antioksidan etki mekanizması, esas olarak serbest radikalleri indirgeme ve metalleri (bakır ve çinko gibi) şelatlama yeteneklerine dayanır, bu da serbest radikal katalitik reaksiyonlarını önler (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021). Flavonoidler genel olarak; antosiyanidinler, flavonoller, flavanonlar, kalkonlar ve tanenleri (yoğunlaştırılmış tanenler ve hidrolize edilebilir tanenler) kapsar (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021).

Kuersetin, flavonoidlerin önemli bir alt sınıfıdır ve flavon yapısı üzerine kurulu biyoaktif bir doğal bileşiktir. Kuersetin, bitkilerde tohum çimlenmesi, polen büyümesi, antioksidan mekanizmalar ve fotosentez gibi birçok fizyolojik süreci desteklerken, aynı zamanda bitki



Şekil 2. Üzümdeki Temel Biyoaktif Bileşiklerin Kimyasal Yapıları (Grup Halinde) (Zhao ve ark., 2020).

büyümesini ve gelişimini de teşvik eder. Güçlü bir antioksidan olarak, bitkilere çeşitli biyotik ve abiyotik streslere karşı yüksek tolerans sağlar (Singh ve ark., 2021). Ayrıca, kuersetin ve rutin gibi diğer flavonoller, romatoid artrit gibi birçok hastalığa karşı koruma sağladığı yönünde çalışmalarla desteklenmektedir (Karaman ve ark., 2021).

Non-Flavonoidler

Non-flavonoidler, fenolik bileşikler içinde geniş bir ailedir ve çoğunlukla flavonoidlerden daha az karmaşık bir yapıya sahiptirler. Başlıca fenolik asitlerden (hidroksibenzoik asitler ve hidroksisinamik asitler) ve stilbenlerden oluşurlar (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021). Özellikle trans-resveratrol (3,5,4'-trihidroksi-trans-stilben), en yaygın bilinen ve insan sağlığı için üzerinde en çok çalışılan fenolik bileşiklerden biridir. Biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur (Karaman ve ark., 2021). Kırmızı şarapta bu non-flavonoid gruplarının konsantrasyon aralığı 60 ila 566 mg/L arasında değişebilmektedir (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021).

Üzümün Farklı Kısımlarındaki Fenolik Bileşenlerin Dağılımı

Üzümün farklı kısımları, Şekil 3.'de de görülebileceği üzere kendine özgü fenolik bileşik profillerine sahiptir. Genel olarak, fenolik bileşikler üzüm tanesinin farklı bölümlerinde dağılmıştır. Üzümdeki toplam ekstrakte edilebilir fenolik maddelerin yaklaşık %10'u veya daha azı pulpta (eti), %60-70'i çekirdeklerde ve %28-35'i kabukta bulunur (Shi ve ark., 2003).

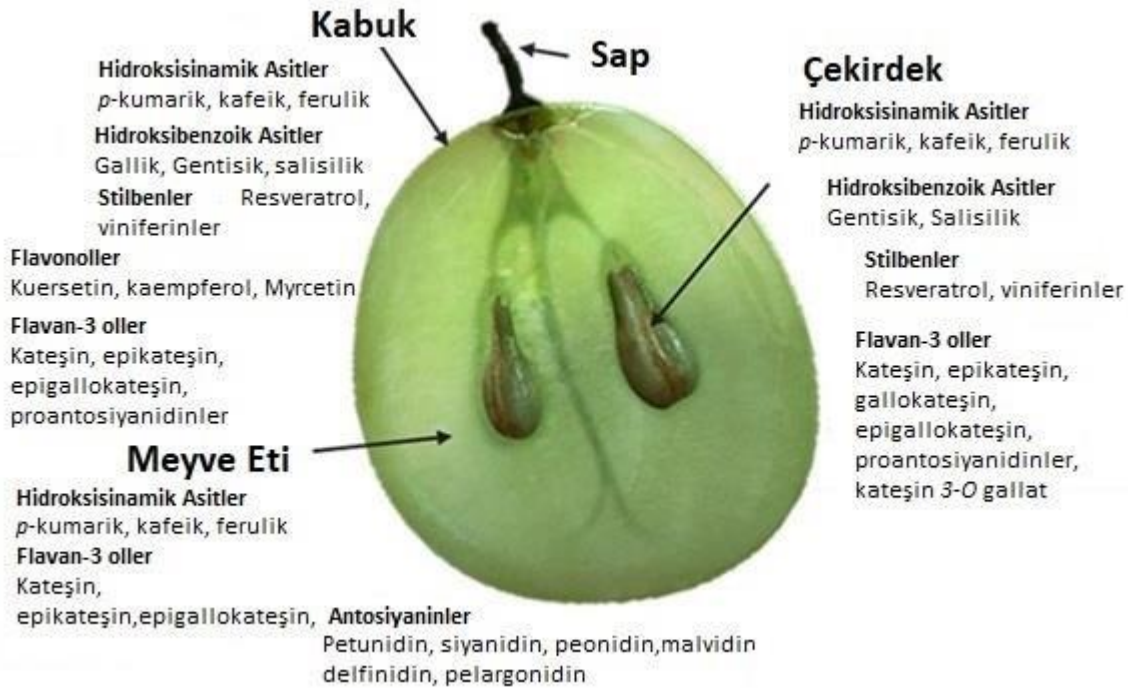
Kabuk (Skin): Üzüm kabukları, şarap fenolik bileşiklerinin ana kaynağıdır ve antosiyaninler ile *p*-kumarik asit heksozit gibi bileşikler açısından zengindir (Peixoto ve ark., 2018; Cosme ve ark., 2018). Özellikle kırmızı üzüm kabukları güçlü antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin, örneğin (+)-kateşin ve (-)-epikateşin (flavan-3-oller), rutin (flavonoller) ve trans-resveratrolün (stilben) önemli bir kaynağıdır (Karaman ve ark., 2021). Kabuktaki fenolik yapıların bileşimleri, farklı üzüm çeşitleri arasında büyük değişiklikler gösterir (Zhu ve ark., 2012).

Çekirdek (Seed): Üzüm çekirdekleri, üzüm

işleme sürecinde ortaya çıkan katı kalıntıların önemli bir kısmını (%10-12) oluşturur (Martin ve ark., 2020). Çekirdeklerdeki fenolik içeriği ağırlıkça %5 ila %8 arasında değişebilir (Shi ve ark., 2003). Üzüm çekirdeklerinden en sık izole edilen fenolik maddeler kateşinler (kateşin, epikateşin ve prosiyanidinler) ve bunların polimerleridir (Shi ve ark., 2003). (+)-kateşin ve (-)-epikateşin, üzüm çekirdeğinde en baskın fenolik bileşiklerdir ve antioksidan aktivite gösterirler (Karaman ve ark., 2021). Çekirdekler ağırlıklı olarak flavan-3-oller ve birçok non-flavonoid bileşiği içerirken, toplam fenol içeriği kabuktakinden 10 kat daha fazla olabilir (Cosme ve ark., 2018). *V. vinifera L.* tohumlarındaki fenoller sağlık faydaları sağlar ve prosiyanidinler (yoğunlaştırılmış tanenler olarak da bilinir) sağlık açısından potansiyel bir fonksiyonel role sahiptir (Martin ve ark., 2020). Üzüm çekirdeği yağı, fenolik bileşiklerin yanında sağlık için faydalı olan çeşitli lipofilik moleküller de içerir. Üzüm çekirdeği yağının toplam yağ asidi bileşiminin neredeyse %90'ını doymamış yağ asitleri oluşturur. Soğuk presleme tekniği ile elde edilen yağlarda, analiz edilen çekirdek çeşidine bağlı olarak, %65-75 oranında linoleik asit (LIA) (C18:2n-6) gibi çoklu doymamış yağ asitleri

(PUFA) ve %20-40 oranında oleik asit (C18:1n-9) gibi tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) bulunur. Ayrıca her 100 gram üzüm çekirdeği yağında 50 mg'a kadar E vitamini bulunabilmektedir. E vitamininin antioksidan aktivitesi olduğu bilinmektedir. Üzüm çekirdeği yağı bileşenleri arasında yaklaşık 2-11 mg/g yağ oranında fitosteroller de bulunur. Diğer bileşenlerde olduğu gibi, çekirdek yağındaki sterol konsantrasyonu hasat koşullarından ve yağ çıkarma yönteminden etkilenir. Fitosterollerin biyolojik önemi, antioksidan aktivitelerinin yanı sıra kolesterol metabolizmasındaki rolleri nedeniyle (Martin ve ark., 2020). Üzüm çekirdek yağında en çok bulunan fitosterol beta-sitosterol (%64-70) olurken, onu kampesterol (%7,5-14) ve stigmasterol (%7,5-12) takip etmektedir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2012)

Pulp (Et): Üzüm etinde ise non-flavonoid hidroksisünamik asitler en bol bulunanlardır (Cosme ve ark., 2018). Pržić ve ark., (2025) farklı kırmızı şaraplarda yaptıkları bir çalışmada, 1016-4115 mg/L GAE fenolik madde tespit etmişlerdir. Üzüm suyundaki çeşitli çalışmalarda bildirilen toplam fenolik bileşik içeriği (400 ila 3000 mg/L), üzüm çeşidi, olgunluk derecesi, coğrafi köken, toprak tipi, güneş ışığına maruz kalma ve üzüm



Şekil 3. Üzüm tanesinde yoğun bulunan fenolik bileşikler ve buldukları dokular (Cosme ve ark., 2018).

suyu işleme teknolojisi gibi birçok faktöre göre değişkenlik göstermektedir. (Cosme ve ark., 2018).

Polifenol İçeriğini Etkileyen Faktörler

Üzümdeki polifenol içeriği, hem genetik hem de çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimiyle belirlenir.

Genetik Faktörler: Üzümün fenolik konsantrasyonu, meyvenin kalıtsal özelliklerinden etkilenir. Bazı çeşitler doğal olarak diğerlerinden daha çeşitli konsantrasyonlarda fenolik bileşikler üretir (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021). Ayrıca kırmızı üzüm fenoliklerinin bileşimi, beyaz üzümünden farklılık gösterebilmektedir (Shi ve ark., 2003).

Tarımsal ve Çevresel Faktörler: Bağ yönetimini ilgilendiren diğer faktörler, üzümlerdeki fenolik bileşik konsantrasyonu üzerinde doğrudan etkilidir. Revilla ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada, üzümlerdeki fenolik (kateşin ve prosiyanidinler) içeriğinin dört tarımsal faktörden açıkça etkilendiğini bildirmiştir: Bunlar üretim yılı (yıldan yıla değişkenlik gösteren iklim özellikleri), üzümün çeşidi, bağın bulunduğu konum (üzümlerin coğrafi kökeni, toprak kimyasal bileşimi ve gübreleme) ve olgunlaşma derecesidir. Fenolik bileşik konsantrasyon ve kompozisyonu ile ayrıca; ultraviyole (UV) radyasyonu, güneş ışığı, maksimum ve minimum sıcaklıklar ve asma su durumu gibi çevresel parametrelerden de etkilenir. Pigmentli polimerler (Proantosiyanidinler, flavan-3-ol monomerleri vb.) asmanın gölge pozisyonundan etkilenirken, artan sıcaklıkların kabuk antosiyaninlerini azaltabildiği bildirilmiştir. Ek olarak metoksile antosiyaninlerin su açığı yaratıldığında arttığı tespit edilmiştir (Cataldo ve ark., 2023).

İşleme Yöntemleri: Şarabın fenolik bileşimi; çeşit, tarla yönetimi veya iklim koşulları gibi faktörlerin yanı sıra, maserasyon, termovinizasyon ve darbeli elektrik alanı gibi fermantasyon öncesi uygulamalar, farklı maya ve bakterilerin kullanımı gibi fermentasyon teknikleri ve maserasyon, durultma ajanları ve olgunlaştırma gibi işlemlerle de değişkenlik göstermektedir (Gutiérrez-Escobar ve ark., 2021). Isıl işlem, üzüm bileşenlerinin çözünürlüğünü artırarak fenolik bileşiklerin salınımını artırırken, kükürdioksit ve tartarik asit ilavesinin de fenolik

bileşen içeriğinde değişikliğe sebep olabileceği bildirilmiştir (Cosme ve ark., 2018).

Sağlık Faydaları

Üzüm ve ürünleri, içerdiği zengin polifenoller, yağ asitleri, vitaminler ve diğer biyoaktif bileşenler sayesinde geniş bir yelpazede sağlık faydaları sunmaktadır. Bu faydalar, söz konusu bileşiklerin antioksidan, anti-inflamatuar ve diğer farmakolojik etkilerinin sinerjik birleşimiyle ortaya çıkar (Singh ve ark., 2015).

Antimikrobiyal Etkiler

Üzümde bulunan polifenoller ve fenolik asitler, güçlü antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteye sahiptir. Bu biyoaktif bileşikler, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakteriler üzerinde çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Etki mekanizmaları arasında, hücre içi enzimlerin inhibisyonu, bakteriyel büyüme için substratın uzaklaştırılması, oksidatif fosforilasyon veya elektron transferi gibi metabolik yollara doğrudan etki etme ve metal iyonlarıyla kompleks oluşturarak metalloprotein sentezini önleme bulunur. Bazı bakterilerde nükleik asit sentezini, DNA giraz ve DNA topoizomeras gibi enzimleri inhibe ederek engellerler. Fenoller, yapıları gereği bakteri hücre zarlarındaki proteinler, lipidler ve belirli enzimlerle etkileşime girerek zarın akışkanlığını ve geçirgenliğini değiştirebilirler. Bu durum, proton, iyon ve makromoleküllerin hücre dışına sızmasına neden olurken, antibiyotikler gibi diğer moleküllerin de hücreye girişini kolaylaştırabilir (Şikuten ve ark., 2020).

Üzüm biyoaktif bileşenlerinden kuersetin, protein ve nükleik asit sentezini azaltarak, enzimatik reaksiyonları yavaşlatarak ve hücre zarına etki ederek mikrobiyal faaliyet göstermektedir. Yapılan çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi bakterilerin gelişimini inhibe ederek antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Kuersetin ayrıca endoplazmik retikulum oksidatif stresini ve lipid peroksidasyonunu azaltarak hücre yapılarını korur. *Aspergillus* türleri üzerindeki antifungal özellikleri de bilimsel çalışmalarla desteklenmektedir (Yang ve ark.,

Çizelge 1: Üzümdeki Önemli Biyoaktif Bileşenler, Potansiyel Sağlık Faydaları, Üzümdeki Konumu ve Kaynakları

Bileşen Adı	Potansiyel Sağlık Faydaları	Üzümün Neresinde Bulunduğu	Kaynak
Kuersetin	Antioksidan, Kemik sağlığı	Genel olarak üzümde, özellikle kabukta bulunur.	(Deepika &Maurya, 2022), (Yang ve ark., 2020), (Wong ve ark.,2020)
Resveratrol	Antioksidan, Antikanser (Melanom hücre büyümesini engeller), Nöroprotektif (Parkinson modelinde dopamin nöronlarını korur)	Özellikle üzüm kabuğunda bulunur.	(Deepika &Maurya, 2022), (Gatouillat ve ark., 2010), (Şikuten ve ark., 2020), (Ben Youssef ve ark., 2021)
Proantosiyanidinler	Antioksidan, Kardiyoprotektif (Kan basıncını düşürür, arteriyel sağlığı iyileştirir), Yara iyileşmesi (VEGF ekspresyonunu indükler)	Özellikle üzüm çekirdeğinde bulunur.	(Gupta ve ark., 2020), (Huang, 2023), (Zhou ve ark., 2022)
Antosiyaninler	Kardiyoprotektif (Arteriyel sertliği azaltır, kolesterolü iyileştirir), Antioksidan	Özellikle koyu renkli üzümlerin kabuklarında bulunur.	(Câmara ve ark., 2022), (Şikuten ve ark., 2020), (Zhou ve ark., 2022)
Kateşinler	Antioksidan, Kardiyoprotektif (Kan basıncını düşürür)	Özellikle üzüm çekirdeği ve kabuğunda bol miktarda bulunur.	(Draijer ve ark., 2015), (Zhou ve ark., 2022)
Fenolik Asitler	Antimikrobiyal (Antibakteriyel, antifungal, antiviral), Antioksidan	Genel olarak üzümün çeşitli kısımlarında bulunur.	(Deepika &Maurya, 2022), (Şikuten ve ark., 2020), (Zhou ve ark., 2022)
Diyet Lifi	Bağırsak Sağlığı (Kabızlığı önler), Kardiyovasküler Sağlık (Kan glukozunu ve kolesterolü düzenler)	Özellikle üzüm posasında bulunur.	(Kurcubić ve ark., 2024)
E Vitamini (Tokoferoller)	Antioksidan	Özellikle üzüm çekirdeği yağında bulunur.	(Moalla Rekik ve ark., 2016)
Steroller (β -sitosterol)	Kardiyoprotektif	Özellikle üzüm çekirdeği yağında bulunur.	(Martin ve ark., 2020)

2020). Resveratrol'un ise poliyomavirüse karşı etkili olduğu ve 2011 yılında yapılan çalışmalarda anti-influenza aktivitesi gösterdiği belirtilmiştir (Dembitsky ve ark., 2011).

Bazı fenolik bileşikler, HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ve HIV-1 (HIV pandemi suşu) virüsünün hedef hücreye girişini engelleyebilmek; HIV-1 ters transferaz ve diğer DNA polimeraz enzimlerini inhibe ederek virüs çoğalmasını önleyici etkilerde bulunabilmektedir

(Şikuten ve ark., 2020).

Antioksidan Aktivite

Oksidatif stres, yaşlanmanın hızlanmasında ve çeşitli metabolik rahatsızlıkların oluşumunda önemli bir rol oynar (Zhou ve ark., 2021). Üzümün antioksidan gücü, içeriğindeki polifenollerin reaktif oksijen türlerini (ROS) ve metal iyonlarını şelatlama kapasitesi ile

alakalı olduğundan toplam polifenol içeriği ile doğrudan ilişkilidir (Zhou ve ark., 2022). Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesi, özellikle moleküldeki hidroksil gruplarının sayısına, konumuna ve aromatik halkalardaki ikame edicilerin yapısına bağlıdır (Cosme ve ark., 2018).

Genel olarak, üzümün güçlü bir antioksidan aktivite gösterdiği ve bunun esas olarak antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak ve PI3K/Akt ve Nrf2 yolları gibi ilgili sinyal yollarını düzenleyerek gerçekleştiği bilinmektedir. Üzümün farklı kısımları, polifenol içeriklerine bağlı olarak farklı antioksidan aktiviteler sergiler. Fenolik bileşikler en yüksek oranlarda içeren üzüm çekirdeği, en yüksek antioksidan yeteneğe sahiptir ve proantosiyandinler, üzümün antioksidan aktivitesine en önemli katkıda bulunan fenolik bileşikler arasındadır (Zhou ve ark., 2022). Kırmızı şarapta bulunan çeşitli fenolik antioksidanlar arasında (+)-kateşin, (-)-epikateşin, proantosiyandinler, antosiyandinler, resveratrol, kuersetin ve glikozitleri (rutinosit) olan rutin, insan LDL'sini oksidasyona karşı α -tokoferolden daha verimli bir şekilde koruyabildikleri için kuvvetli antioksidanlar olarak kabul edilir (Zhou ve ark., 2022). Hanasaki ve ark. (1994), kuersetin flavonoidler arasında en yaygın antioksidan olduğunu belirtmiştir. Kuersetin serbest radikal temizleyici olarak oldukça etkilidir ve bu yeteneğini yapısındaki hidroksil grupları aracılığıyla gösterir.

Şarap yan ürünü olan üzüm çekirdeğinden yağı alındıktan sonra kalan posanın, hücre zarını oksidatif hasardan koruduğu ve sonuç olarak protein ve lipid oksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (Garavaglia ve ark., 2016). Kırmızı ve beyaz üzüm çeşitlerinin in vitro antioksidan aktiviteleri, ORAC, DPPH, FRAP, CUPRAC ve ABTS radikal temizleme aktivitesi gibi çeşitli analizlerle gösterilmiştir (Elejalde ve ark., 2022).

Anti-inflamatuar Aktivite

Enflamasyon, metabolik sendrom ve çeşitli kronik hastalıklar gibi patolojik rahatsızlıkların gelişiminde kritik bir bağlantı önemli rol oynamaktadır. Üzümün ve özellikle polifenoller gibi biyoaktif moleküllerin anti-inflamatuar aktivitesi birçok çalışmada detaylı bir şekilde incelenmiştir. Üzümün anti-inflamatuar mekanizmaları, esas olarak TNF(Tümör nekroz faktör)- α , IL-6 ve IL-1 β gibi pro-inflamatuar

sitokinlerin salgılanmasının azaltılması ve PPAR- γ /COX-2, MAPK ve NF- $\kappa\beta$ yolları gibi ilgili sinyal yollarının düzenlenmesi ile ilişkilidir (Zhou ve ark., 2022). Diyet polifenoller, reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek antioksidan etki göstermenin yanı sıra, pro-inflamatuar sitokinler, lipoksijenaz (LOX), nitrik oksit sentaz (NOS) ve siklo-oksijenaz (COX) gibi genlerin ifadesini değiştirerek anti-inflamatuar faydalar da sergilerler (Magrone ve ark., 2020). ROS üretimi, oksidatif stres ve protein oksidasyonu ile bağlantılıdır, bu da inflamatuar yolun tetiklenmesine yol açar. Bu oksidatif sürecin kesilmesi ise inflamatuar reaksiyonların tetiklenmesini zayıflatır (Magrone ve ark., 2020).

Kuersetin'in, romatoid artrit (RA) semptomlarını, özellikle sabah tutukluğunu, plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda hafiflettiği gösterilmiştir (Shen ve ark., 2021). Üzüm posası özleri, tek çekirdekli hücrelerde hem anti-inflamatuar (IL-10) hem de pro-inflamatuar (IL-12, IL-1 β , IL-6, tümör nekroz faktör- α (TNF- α)) sitokinleri artırmıştır. Özellikle, üzüm posasının su-alkol ekstraktları, T düzenleyici hücreleri ve immün sistem düzenlemesinde rol oynayan genlerin aktivite kontrolünden sorumlu olan FoxP3 proteinini artırmayı başarmıştır (Marzulli ve ark., 2012). Üzüm çekirdeği özütünün oksitlenmiş LDL üzerindeki azaltıcı etkisi, kardiyoprotektif bir potansiyele işaret etmektedir. Üzüm çekirdeği yağında bulunan polifenoller, lökotrien ve prostaglandin üretiminden sorumlu olan araşidonik asit (AA) salınımını inhibe ederek inflamatuar yanıtı zayıflatabilir (Sano ve ark., 2007).

Kardiyovasküler Sağlık

Üzüm ve şarapta bulunan polifenollerin, Akdeniz yaşam tarzının kalp damar sistemine önemli faydalar sağladığına dair araştırmalar mevcuttur. Polifenol açısından zengin üzüm-şarap özütü, özellikle kan basıncının daha yüksek olduğu gündüz saatlerinde ambulatuvar sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmektedir. Yapılan çalışmadaki alkol içermeyen özütler, bu etkinin alkolden kaynaklanmadığını göstermiştir. Kateşinler ve prosiyanidinler gibi flavonoid sınıflarının, bu kan basıncı düşürücü etkiye katkıda bulunduğu değerlendirilmiştir. Etki mekanizmasının, nitrik oksitte değişiklik olmaksızın plazma endotelin-1 konsantrasyonlarının azalmasıyla ilişkili olduğu

düşünülmektedir (Draijer ve ark., 2015).

Güncel araştırmalar, hibrit üzümlerin kardiyoprotektif etkilerinin, resveratrol ve proantosiyanidinler gibi polifenolik bileşimleri aracılığıyla gerçekleştiğini bildirmektedir. Bu bileşikler, LDL oksidasyonunu önlemede ve endotel fonksiyonunu geliştirmede kritik rol oynamaktadır (de Almeida Sousa Cruz ve ark., 2024). Proantosiyanidin içeren üzüm çekirdeği özlerinin kan basıncını düşürdüğü ve arteriyel sağlığı iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Antosiyaninler ise arteriyel sertliği azaltarak ve kolesterol parametrelerini iyileştirerek kardiyovasküler korumaya katkıda bulunur (Huang, 2023; Câmara ve ark., 2022). Flavonoidlerden yoğun üzüm posası da, kardiyovasküler koruma için önemli olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu azaltma potansiyeli göstermiştir (Georgiev ve ark., 2014; Kurćubić ve ark., 2024).

Üzümlerin özellikle posa yapısında bulunan diyet lifi, kan glukoz seviyelerini düzenleme ve kolesterol emilimini azaltma yeteneği sayesinde kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve tip 2 diyabet riskinin azalmasıyla ilişkilidir (Kurćubić ve ark., 2024). Kıymetli bir üzüm yan ürünü olan üzüm çekirdeği yağındaki β -sitosterol'ün, şarap endüstrisinden elde edilen polifenollerle birlikte in vitro olarak kardiyoprotektif aktivite göstererek pro-inflamatuar ve pro-aterojenik moleküllerin salınımını engellediği gösterilmiştir (Martin ve ark., 2020). Üzüm posasıyla zenginleştirilmiş yem, sıçanlarda doza bağımlı hipotansif bir etki göstermiştir; bu da özellikle Syrah üzüm posasındaki flavonollerin ve hidroksisinnamik asitlerin bolluğunun hipotansif etkileriyle birleştiğinde terapötik potansiyeline işaret etmektedir (da Costa ve ark., 2024).

Anti-kanser Aktivite

Flavonoid açısından zengin meyvelerin tüketimi, anjiyogenik ve kanser koruyucu yolları hedefleyerek kanser önlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Pyo ve ark., 2024). *V. vinifera* özlerinin kanser dahil çeşitli hastalıklara karşı potansiyeli bildirilmiştir. Araştırmalar, bu özlerin normal meme hücrelerinde kemopreventif aktivite sergilediğini göstermiştir. Beyaz üzümde elde edilen çekirdeklerin etanol bazlı ekstraktı, MCF-7 meme

kanseri hücrelerinde apoptozu indüklemiş ve kanser hücrelerinin hayatta kalma proteinlerinin üretimini azaltarak antikanser aktivite göstermiştir (Tsantila ve ark., 2024).

Araştırmacılar, üzümde elde edilen 60 mg/kg kuersetin ve/veya 600 mg/kg resveratrol antioksidanlarının, Transgenik Fare Prostat Adenokarsinomu (TRAMP) modelinde prostat kanserine karşı hem kanser oluşmadan önceki korunma (önleme) aşamasında hem de kanser geliştikten sonraki tedavi (müdahale) aşamasında gösterdiği etkileri incelemişlerdir. Tek başına resveratrolün, kuersetinin ve iki molekülün kombinasyonunun, önleme ortamında prostat tümör oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir. Kanser geliştikten sonra ise müdahale etkisinin sadece resveratrol- kuersetin kombinasyonunda gerçekleştiği bulunmuştur. Kuersetin ve resveratrol'ün birlikte kullanımı, hücre çoğalması (proliferasyon), oksidatif stres ve tümör sağ kalımını gösteren belirteçlerde belirgin bir baskılanma, hücre ölümüyle (apoptoz) ilgili belirteçlerde ise artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. PCR dizi analizi sonuçlarına göre, kuersetin ve resveratrol, promotör metilasyonu, hücre döngüsü, apoptoz, yağ asidi metabolizması, transkripsiyon faktörleri, androjen yanıtı, PI3K/AKT ve PTEN sinyal yolları gibi birçok önemli biyolojik süreci düzenleyen genlerin aktivitesini değiştirmektedir. Ingenuity Pathway Analysis (IPA) adlı biyoinformatik analiz, IGF1 ve BCL2 genlerini iki ayrı gen ağının merkezinde yer alan anahtar oyuncular olarak tanımlamış, bu tedavi kombinasyonunun apoptozu artırdığı, hücre canlılığını, çoğalmasını, hiperplazi (aşırı hücre çoğalması), damar oluşumu (anjiyogenez ve vaskülogenez) gibi süreçleri ise baskıladığı değerlendirilmiştir. (Singh ve ark., 2020). İn vitro ve in vivo çalışmalar, resveratrolün melanom (bir cilt kanseri türü) hücrelerinin büyümesini engellediğini göstermiştir (Gatouillat ve ark., 2010).

Yara İyileştirme Aktivitesi

Yara iyileşmesi; inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme olmak üzere üç temel aşamadan oluşmaktadır. Üzümde elde edilen proantosiyanidinler, insan keratinosit hücrelerinde, yara iyileşmesinden sorumlu olan VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)

ekspresyonunu tetikleemektedir. Üzüm çekirdeği özünde bulunan fenolik bileşiklerin kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkileri olduğu epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Üzüm çekirdeği özü, damarların iç yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinin aşırı kasılmasını azaltarak damar gevşemesine ve kan akışının iyileşmesine yardımcı olur. Aynı zamanda, damar genişletici bir molekül olan nitrik oksit (NO) sentezini aktive ederek kan akışını kolaylaştırır. Üzüm çekirdeği özü, trombositlerin birbirine yapışmasını kontrol altında tutarak kan pıhtısı oluşum riskini azaltabilir. Ek olarak, LDL kolesterolün zararlı oksidasyonunu önleyici antioksidan özelliklere sahiptir; bu da damar duvarlarında plak oluşumunu geciktirebilir. Tüm bu etkiler, üzüm çekirdeği özünün kalp ve damar sağlığını desteklemedeki potansiyelini ortaya koymaktadır. (Gupta ve ark., 2020; Sandoo ve ark., 2010).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, üzüm çekirdeği özütünün yara iyileşme etkisi incelenmiştir. Üzüm çekirdeği özütü ile tedavi edilen yaraların, kontrol grubuna göre daha hızlı iyileştiği ve önemli ölçüde yeni deri oluşturduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, granüle yara dokusu üzüm çekirdeği özütü ile tedavi edildiğinde, tenascin (yara iyileşmesi ve doku onarımında önemli bir rol oynayan bir hücre dışı matris glikoprotein) miktarının arttığı ve üzüm çekirdeği özütünün VEGF oluşumuna neden olan genin başlatılmasına da yardımcı olduğu bildirilmiştir (Dai ve ark., 2014).

Diğer Potansiyel Faydalar

Üzüm ve ürünlerinin sağlığa yönelik faydaları yukarıda belirtilenlerle sınırlı değildir ve çeşitli başka alanlarda da potansiyel göstermektedir:

Bağırsak Sağlığı: Üzüm posası, yaklaşık %50-60 oranında, esas olarak selüloz, hemiselüloz ve lignin gibi çözünmez formlarda lif içeren önemli bir diyet lifi kaynağıdır. Çözünmez lif, dışkı hacmini artırarak ve suyu tutarak düzenli bağırsak hareketlerini teşvik eder ve kabızlığı önleyerek bağırsak sağlığı için faydalı etkiler gösterir (Kurćubić ve ark., 2024). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde yapılan bir çalışma, üzüm çekirdeği polifenol özütünün antibiyotik tedavisi sonrası bağırsak mikrobiyotasının

iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur (Lu ve ark., 2019).

Obezite ve Metabolik Sendrom Yönetimi: Üzüm çekirdeği ununun, kahverengi yağ dokusunun termogenezini teşvik ederek ve enerji harcamasını artırarak yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelerde vücut ağırlığı kazanımını hafiflettiği ve hepatik ile serum lipid profillerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2019). Üzüm çekirdeği özütünün sıçan ve farelerde metabolik sendromla ilişkili durumları iyileştirdiği de öne sürülmüştür (Martin ve ark., 2020).

Nöroprotektif Etkiler: Üzüm çekirdeği ve kabuk özütünün (GSSE), Parkinson hastalığının (PD) bir modelinde dopamin nöronlarını 6-OHDA toksisitesinden apoptozu, reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesini ve inflamasyonu azaltarak korumada etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, GSSE tedavisinin nöron kaybına karşı etkin bir şekilde koruma sağladığı ve in vivo 6-OHDA PD modelinde motor fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, GSSE'nin PD modelinde dopamin nöronlarını dejenerasyondan korumak için birden fazla seviyede hareket ettiğini düşündürmektedir (Ben Youssef ve ark., 2021). Üzüm çekirdeği özütlerinin inflamasyonu hafifletmedeki ve Alzheimer hastalığının gelişimini geciktirmedeki veya Parkinson hastalığında nöroproteksiyon ajanı olarak hareket etmedeki rolü de bildirilmiştir (Martin ve ark., 2020).

Kemik Sağlığı: Kuersetin, yapılan araştırmalarla kemik metabolizması üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilen bir flavonoiddir. Bu bileşik, RANKL-aracılı osteoklastogenez (kemik yıkan hücrelerin oluşumu) ve osteoblast apoptozunu (kemik oluşturan hücrelerin ölümü) engelleyerek kemik yıkımını azaltırken, osteogenezisi (kemik oluşumu) teşvik eder. Ayrıca, kemik dokusundaki oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı baskılayarak, yeni kan damarlarının oluşumu olan anjiyogenezisi ve vücudun kendi antioksidan savunmasını artırır. Kuersetin, yağ hücreleri ve kemik yıkan hücrelerin apoptozunu da teşvik ederek kemik iliğindeki dengenin korunmasına yardımcı olur. Bu etkilerin altında Wnt, NF-κB, Nrf2, SMAD-bağımlı ve apoptotik sinyal yollarının düzenlenmesi yatar. Kuersetinin MAPK sinyal yolu üzerindeki karmaşık etkileşimlerine rağmen, genel olarak kemik üzerinde pozitif bir

sonuç doğurduğuna inanılmaktadır (Wong ve ark., 2020).

Dermatolojik Faydalar: Üzüm çekirdeği özütlerinin, cilt bozukluklarında faydalı olduğu ve fotokoruyucu aktivite gösterdiği de belirtilmiştir (Martin ve ark., 2020).

Alternatif Uygulamalar ve Endüstriyel Potansiyel

Üzüm ve ürünleri, geleneksel tüketimlerinin ötesinde, içerdikleri biyoaktif bileşenler sayesinde tıp, kozmetik, tekstil ve gıda endüstrileri gibi çeşitli alanlarda geniş bir alternatif uygulama potansiyeline sahiptir. Özellikle polifenoller, karotenoidler, E vitamini ve steroller gibi bileşikler, bu çok yönlü kullanım alanlarının temelini oluşturur (Joshi ve ark., 2021; Lopes ve ark., 2025).

Üzüm çekirdeği yağı, yara iyileşmesi sürecinde önemli faydalar sunmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda, üzüm çekirdeği, susam ve çemen otu yağlarının yara iyileşmesi üzerinde "CICAFLOA" adlı referans üründen daha iyi bir aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu yağlardaki polifenoller, karotenoidler, E vitamini ve steroller, serbest radikallerin zarar verici etkilerini önleyerek ve biyolojik zararın stabilitesini ve bütünlüğünü sağlayarak yara iyileşmesi ve kollajen sentezi üzerinde faydalı etkiler göstermektedir. Ayrıca, bu yağların asidik pH değeri, bakteriyel büyümeyi inhibe etme ve yara iyileşme sürecini, özellikle inflamasyon fazında hızlandırma özelliğine sahiptir. Asidik pH, fibroblast aktivitesi, hücre göçü, hücre proliferasyonu ve kollajen yeniden organizasyonu için ideal bir ortam sağlayarak yara iyileşmesini stimüle eder (Moalla Rekik ve ark., 2016).

Üzüm çekirdeği özütü ile zenginleştirilmiş biyobozunur cerrahi dikişlerin geliştirilmesi, yara iyileşmesi uygulamalarında üstün performans gösterme potansiyeline sahiptir. Bu yöntem, gıda kaynaklı doğal özütler gibi antibakteriyel ilaçların cerrahi dikişlere dahil edilmesi için genel olarak uygulanabilir niteliktedir (Lee ve ark., 2013).

Kozmetik endüstrisinde, üzüm çekirdeği yağı, cilt nemlendirici ürünlerde önemli bir bileşen olarak kullanılmaktadır. Yumuşak dokusu, uygulandığında kalıntı bırakmaması ve alerjik reaksiyonlara neden olmaması bu yağı cazip kılmaktadır. Linoleik asit kaybı, ciltte su

kaybının nedenlerinden biri olarak kabul edildiğinden, üzüm çekirdeği yağı yüksek linoleik asit içeriği ile cildi normal koşullarına döndürmeye yardımcı olur. Büzücü özelliği sayesinde ciltte sıkılaşıma ve şişkinliği azaltma etkisi, üzüm çekirdeği yağını kozmetik ürünlerde yaygın bir bileşen haline getirir. Linoleik asit, genel cilt sağlığını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda hücre zarlarını güçlendirir ve antioksidan ile anti-inflamatuar aktiviteler sergiler. Bu özellikler, üzüm çekirdeği yağının akne problemleri için kullanımının uygunluğunu destekler. Geçmişte yapılan çalışmalar, üzüm çekirdeği yağı içeren kozmetik ürünlerin tek başına veya diğer bitkisel yağlarla karıştırılarak düzenli kullanımının göz altı morlukları veya androjenetik alopesi için önerilebileceğini göstermiştir (Martin ve ark., 2020).

Üzüm çekirdeği yağı ile işlem görmüş farklı polyester bazlı tekstil yüzeyler (tekstüre polyester, mikro-polyester, polyester/pamuk ve polyester/viskoz karışımları), fizyolojik konfor ve antimikrobiyal özellikler açısından incelenmiştir. Üzüm çekirdeği yağı, üzerine işlenmiş malzemelerin antimikrobiyal ve fizyolojik özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İşlenmiş tüm kumaş numunelerinde antibakteriyel aktivitelerin 50 yıkamadan sonra bile belirgin olduğu bulunmuştur. 50 ev tipi çamaşır makinesi yıkamasından sonra hem *S. Aureus* bakterisine hem de *E. Coli* bakterisine karşı sırasıyla %48 ve %39'luk orta düzeyde mikrobiyal direnç gözlemlenmiştir. Bu durum, üzüm çekirdeği yağının sağlık hizmetleri ve hijyen tekstillerinde antibakteriyel ve fizyolojik olarak rahat kumaşlar geliştirmek için kullanılabilirliğini göstermektedir (Joshi ve ark., 2021).

Gıda kontaminasyonunu azaltmak ve gıda kalitesini korumak, gıda üreticileri için çok önemli görevlerdir. Antimikrobiyal gıda ambalajının geliştirilmesi, çok önemli ve güncel bir hedeftir. Üzüm çekirdeği ve kabuk özütleri içeren antimikrobiyal polimer filmlerin gıda ambalajında kullanımı, tüketicilerin sağlığını korurken gıdaların raf ömrünü uzatma potansiyeli sunmaktadır (Ivanov & Godjevargova, 2024). Üzüm çekirdeği özütü ile zenginleştirilmiş üzüm suyu ve çapraz bağlı mısır nişastası esaslı kaplama solüsyonları, taze çileklerin depolama süresince olumlu etkiler göstererek gıda raf ömrünü uzatmada potansiyel

sunmuştur (Yıldırım Yalçın, 2021).

Niu ve ark. (2025) tarafından yapılan bir çalışmada, enkapsüle edilmiş (taşıyıcı sistemler içinde) üzüm antosiyaninlerinin sindirim yolunda mideyi %26,69 kayıpla geçerek kolona ulaştığı ve burada biyolojik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum, üzüm bileşenlerinin hedefli dağıtım sistemleri içinde kullanılmasıyla biyoyararlanımının artırılabilceğini ve spesifik sağlık faydaları için potansiyel sunduğunu göstermektedir.

Biyoyararlılık

Biyoyararlılık (Bioavailability), Farmasötik Endüstrisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından "etkin maddenin veya etkin fraksiyonun bir ilaç ürününden emilme hızı ve derecesi ile etki bölgesine ulaşabilme oranı" olarak tanımlanır (Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2022). Son yıllarda, birçok gıdada bulunan biyoaktif bileşiklere olan ilgi artmakta ve bu tür bileşikler açısından zengin yeni gıdalara olan tüketici talebi katlanarak çoğalmaktadır. Ancak, bu bileşiklerin tüketimiyle ilişkili potansiyel fayda, etkilerini etki bölgesinde gösterebilmeleri için bu bileşiklerin veya metabolitlerinin biyoyararlı olmaları gerçeğiyle ilişkilidir. Çoğu durumda yetersiz olan biyoyararlılıklarını iyileştirmek için nanoenkapsülasyon teknikleri gibi birçok strateji araştırılmaktadır (Rodriguez-Lopez ve ark., 2022).

Diyetle alınan polifenollerin biyolojik etkilerini incelerken önemli bir zorluk, canlı organizma (in vivo) üzerinde gözlemlenen sonuçlar ile laboratuvar ortamında (in vitro) belirlenen mekanizmalar arasında tutarlılık sağlamaktır. Bu durumun temel sebebi, in vivo çalışmalarda, ilgili bileşiğin kan plazması ve dokularda ulaştığı en yüksek konsantrasyonların genellikle sub-mikromolar (mikromolün binde birinden daha az) veya düşük mikromolar (milyonda bir mol düzeyinde) seviyelerde kalmasıdır. Buna karşılık, in vitro deneylerde aynı etkiyi elde etmek için sıklıkla onlarca veya yüzlerce mikromolar gibi çok daha yüksek konsantrasyonlar kullanılmaktadır. Bu dikkate değer konsantrasyon farkı, in vitro'da gözlemlenen güçlü biyolojik etkilerin, vücuttaki çok daha düşük polifenol seviyelerinde de aynı şekilde meydana gelip gelmediği sorusunu

gündeme getirerek, bu alandaki araştırmaların karmaşıklığını artırmaktadır. (Yang ve ark., 2008). Bu tutarsızlıkları açıklamak için biyoyararlılıkla ilgili bazı hipotezler öne sürülmektedir. Örneğin, kurkumin ve proantosiyanidinlerin (PC'ler) daha da düşük biyoyararlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (Yang ve ark., 2008). Genel olarak, üzüm polifenollerini (GPP'ler) dahil olmak üzere diyet polifenollerinin çoğunun, yüksek sağlık faydalarına rağmen, biyoyararlanımının zayıf olduğu gösterilmektedir (Manach ve ark., 2005; Yang ve ark., 2008).

Üzüm Polifenollerinin Biyoyararlılığı ve Metabolizması

"Concord" üzüm çeşidinden elde edilen 350 mL üzüm suyu (toplam 528 µmol polifenolik bileşik içeren) tüketen denekler üzerinde yapılan bir çalışmada, tüketilen polifenolik bileşiklerin yaklaşık %40'ının bağırsakların son kısmı olan ileumdan alınan dışkıda değişmeden bulunduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, fenolik bileşenlerin sindirim sisteminin alt kısımlarına, yani kalın bağırsağa ulaştığını ve burada bağırsak mikrobiyotası tarafından etkilenebileceğini göstermiştir. Kolona ulaşan bu sindirilmemiş bileşikler incelemek için in vitro bir kolonik fermentasyon modeli kullanılmıştır. Bu fermentasyon, kolonik metabolizmadan türetilen 16 fenolik asidin tanımlanmasına yol açmıştır. Çalışmanın devamında, sağlıklı gönüllüler üzüm suyu tükettikten sonra, bu tanımlanan fenolik asitlerden ve ilgili aromatik bileşiklerden 13'ünün idrarda belirgin şekilde daha yüksek miktarlarda atıldığı gözlemlenmiştir. Ancak, bağırsakları kısmen dışarı alınmış (ileostomili) bireylerde yapılan benzer bir gözlemden, bu bileşiklerden sadece ikisinin idrarda yüksek miktarlarda bulunduğu tespit edildi. Bu önemli fark, kolonik mikrobiyotanın üzüm polifenollerinden türeyen bileşiklerin biyoyararlanımı ve metabolizması üzerinde doğrudan ve belirleyici bir etkisi olduğunu açıkça göstermektedir (Stalmach ve ark., 2012; Stalmach ve ark., 2013).

Üzümlerle özdeşleştirilen resveratrolün biyoyararlılığı üzerine yapılan çalışmalar da önem arz etmektedir. Kırmızı şarap (alkolsüz ve alkollü) alımından 24 saat sonra idrardaki resveratrol içeriğinin arttığı, ancak cin alımında artmadığı gözlemlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen

dihidroresveratrolün de arttığı tespit edilmiştir (Queipo-Ortuño ve ark., 2012). İnsanlarda resveratrolün oral emiliminin yaklaşık %75 olduğu ve esas olarak transepitelyal difüzyon yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Ancak, bağırsak ve karaciğerdeki yoğun metabolizma, oral biyoyararlılığın %1'den önemli ölçüde daha düşük olmasına neden olmaktadır. Biyoyararlılığı artırılmış metillenmiş türevler gibi resveratrol analogları, gelecekteki araştırmalar için önemli olabilir (Walle, 2011).

25 ila 45 yaş arası 12 sağlıklı erkek üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, trans-resveratrol (25 mg/70 kg), (-)-kateşin (25 mg/70 kg) ve kuersetin (10 mg/70 kg) üç farklı matriste (beyaz şarap, üzüm suyu ve sebze suyu/homojenatı) ağızdan uygulanmıştır. Kan serumunda ve idrarda serbest ve konjuge polifenollerin toplamları ölçülmüştür. Tüm üç polifenolün serum ve idrarda ağırlıklı olarak glukuronid ve sülfat konjugatları olarak bulunduğu ve pik konsantrasyonlara tüketimden yaklaşık 30 dakika sonra ulaştığı gözlemlenmiştir. Serbest polifenoller, pik serum konsantrasyonlarının %1.7 ila %1.9'unu (trans-resveratrol), %1.1 ila %6.5'ini ((-)-kateşin) ve %17.2 ila %26.9'unu (Kuersetin) oluşturmuştur. trans-resveratrolün emilimi, pik serum konsantrasyonu, eğri altı alanı (4 saat) ve 24 saatlik idrarla atılım (tüketilen dozun %16-17'si) açısından en verimli olmuştur. (-)-Kateşin bu kriterlere göre en zayıfı (24 saatlik idrarla atılım tüketilen dozun %1.2-%3.0'ı) iken, kuersetin orta düzeyde (24 saatlik idrarla atılım tüketilen dozun %2.9-%7.0'ı) bir emilim göstermiştir. Serum polifenol konsantrasyonları için bazı önemli matris etkileri gözlemlenirken, idrarla atılımda hiçbir matrisin diğer ikisinden önemli ölçüde daha yüksek atılımı teşvik etmediği belirlenmiştir (Goldberg ve ark., 2003).

Kırmızı üzüm posasından hazırlanan bir içeceğin akut uygulamasından sonra fenolik metabolitlerin farmakokinetik ve atılım profilleri on gönüllüde incelenmiştir. İdrarda toplam 35, plazmada ise 28 fenolik metabolit belirlenmiştir. Başlıca dolaşımdaki metabolitler arasında fenil-y-valerolaktonlar, hidroksibenzoik asitler, basit fenoller, hidroksifenilpropionik asitler, hidroksisinatlar ve (epi)kateşin faz II konjugatları yer almıştır. Çalışma sonucunda, kırmızı üzüm posasından hazırlanan bir içeceğin tüketiminin, insan sistemine önemli miktarda

farklı fenolik metabolit sağlayabileceği sonucuna varılabilir (Castello ve ark., 2018).

Biyoyararlılığı Artırma Stratejileri

Fenolik bileşiklerin zayıf biyoyararlılığı, sağlık faydalarını tam olarak ortaya koymak için önemli bir sınırlamadır. Bu nedenle, fenolik bileşiklerin biyoyararlılığını artırmak için çeşitli stratejiler üzerinde sürekli araştırmalar yapılmaktadır (Zhao ve ark., 2020). Bu stratejiler şunları içerir:

Yapısal Modifikasyon: Metilasyon, asetilasyon, amino asit süstitüsüyonu, hidroksiletilasyon ve yapı basitleştirilmesi gibi kimyasal modifikasyonlar, bileşiklerin çözünürlüğünü ve stabilitesini artırarak emilimlerini iyileştirmeyi hedefler.

Yeni Taşıyıcı Sistemler: Katı lipid nanoparçacıklar, polisakkarit kompleksasyonu, protein şelasyonu, protein-polisakkarit kompleks/konjugat nanoparçacıkları gibi gelişmiş dağıtım sistemleri, biyoaktif bileşiklerin sindirim sistemindeki bozulmasını önleyerek hedef bölgelere daha fazla ulaşmasını sağlar.

Diğer Diyet Bileşenleri ile Birlikte Uygulama (Ko-administrasyon): Bazı diyet bileşenleri ile birlikte tüketim, fenolik moleküllerin emilimini ve çözünürlüğünü sinerjik olarak artırabilir (Zhao ve ark., 2020).

Yasal Düzenlemeler ve Onaylar

Üzüm ve içerdiği biyoaktif bileşenlerin gıda, takviye edici gıda ve diğer ürünlerde kullanımı, dünya genelindeki yasal otoriteler tarafından belirli düzenlemelere tabidir. Bu düzenlemeler, ürünlerin güvenliğini ve etkinliğini sağlamayı amaçlar. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Türkiye Tarım ve Orman Bakanlığı'nın yaklaşımları önemlidir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Değerlendirmeleri: FDA, gıda maddelerinin güvenliğini değerlendirmek için Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen (GRAS) statüsünü kullanır. 1972-1980 yılları arasında oluşturulan veritabanına dayanan eski GRAS listelerinin aksine, son yıllarda bu süreç daha çok üretici bildirimleri (GRAS Notice) üzerinden yürütülmektedir. Bu bildirimlerde, üreticiler bir maddenin GRAS statüsüne sahip olduğuna dair

bilimsel kanıtları sunar ve FDA bu kanıtları inceleyerek "itirazı yoktur" (no questions) bildirimini yayınlatabilir (Federal Register, 2016; FDA, 2024).

Üzüm biyoaktif bileşenleri özelinde FDA'nın değerlendirmeleri şunlardır:

Kuersetin: FDA, kuersetin'in belirli kullanımlar için (içecekler ve içecek bazları, tahıl ürünleri ve makarnalar, işlenmiş meyveler ve meyve suları, yumuşak şekerlemeler gibi) porsiyon başına 500 miligrama kadar olan seviyelerde bir bileşen olarak kullanılmasına yönelik bir GRAS bildirimine "itirazı yoktur" bildirimini vermiştir (GRN 000341). Ancak, bazı kullanımlar için renk katkı maddesi listelemesi gerekebileceği belirtilmiştir (FDA, 2010).

Resveratrol (Trans-resveratrol): Şişelenmiş su ürünlerinde litre başına 10 miligrama kadar seviyelerde trans-resveratrol kullanımı için yapılan bir GRAS bildirimini değerlendirilmesi, bildirim sahibinin isteği üzerine FDA tarafından durdurulmuştur (GRN 000224). Bu durum, ürünün piyasaya sürülemeyeceği anlamına gelmemekle birlikte, FDA'nın resmi bir "itirazı yoktur" beyanında bulunmadığını gösterir (FDA, 2007).

Kateşinler: Palmitoyillenmiş yeşil çaylar için yapılan bir GRAS başvurusunda kateşinler incelenmiş ve FDA'dan "itirazı yoktur" bildirimini almıştır (GRN 000772) (FDA, 2018).

Üzüm Çekirdeği Özütü (GSE) ve Üzüm Posası Özütü: Üzüm çekirdeği özütü için yapılan GRAS bildirimini (GRN 000124) ve üzüm çekirdeği özütü ile üzüm posası özütü için yapılan bir başka GRAS bildirimini (GRN 000125) için FDA'dan "itirazı yoktur" bildirimini alınmıştır. Bu da üzüm çekirdeği özütünün genel olarak güvenli (GRAS) kabul edildiğini göstermektedir (FDA, 2003a, 2003b). Ancak, yine bazı kullanımlar için renk katkı maddesi listelemesi gerekebileceği belirtilmiştir.

Türkiye Tarım ve Orman Bakanlığı Düzenlemeleri: Türkiye'de gıda takviyeleri alanında yetkili kurum Tarım ve Orman Bakanlığı'dır. Bakanlık verileri, üzüm ve biyoaktif bileşenlerinin takviye edici gıdalardaki yaygın kullanımını göstermektedir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2013; Tarım ve Orman Bakanlığı, 2025). **Üzüm İçerikli Takviyeler:** Mayıs 2025 itibarıyla, adında "üzüm" geçen 320 gıda takviyesi piyasada bulunmaktadır.

Resveratrol Takviyeleri: Ürün adında ve

içeriğinde resveratrol bulunan 417 gıda takviyesi Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan onay almıştır.

Kuersetin Takviyeleri: 24 gıda takviyesi (9'u ithal olmak üzere) isim ve ruhsatında kuersetin takviyesi olduğu ya da kuersetin içerdiği bildirilerek satışa sunulmuştur (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2025).

Maksimum Dozaj Kısıtlamaları: Tarım ve Orman Bakanlığı'nın "Takviye Edici Gıdalarda Kullanılmasına İzin Verilmeyen ve Kullanımı Kısıtlanmış Maddeler Listesi"ne göre, 11 yaş ve üzeri bireyler için üzüm biyoaktif bileşenlerinin maksimum günlük dozajları şu şekilde belirtilmiştir:

Kuersetin: 500 mg/gün

Resveratrol: 5 g/gün

Kateşinler: 540 mg/gün

Polifenoller: 540 mg/gün (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2023).

Bu veriler, üzüm ve biyoaktif bileşenlerinin hem uluslararası hem de ulusal otoriteler tarafından tanındığını ve belirli kullanım koşulları altında güvenli kabul edildiğini göstermektedir.

Sonuç

Üzüm ve içerdiği biyoaktif bileşikler, ham meyve olarak tüketildiğinde dahi Akdeniz tarzı beslenmenin önemli unsurlarından biri olarak insan sağlığını desteklemektedir. Ar-Ge ve Ür-Ge çalışmaları sonucunda geliştirilen ürünlerde kullanıldığında ise bu bileşiklerin etkisi artırmakta ve insan sağlığına daha yoğun olumlu katkılar sağlamaktadır. Üzüm biyoaktiflerinin insan sağlığı üzerindeki kapsamlı etkileri oldukça umut vericidir ve bu potansiyel, gıda takviyesi sektöründe kendilerine geniş bir yer bulmalarına olanak tanımıştır.

Bununla birlikte, üzüm bileşenlerinin özellikle insan fizyolojisinde sistemik etkilerine dair mekanizmaların tam olarak anlaşılması, çalışmalarındaki farklılıkların doz ayarlamasını mümkün kılmaması ve sağlık üzerine yapılan çalışmaların yetkili otoritelere yeterli kanıt sayılmaması gibi nedenlerle, bu moleküller henüz onaylı bir ilaç etken maddesi ya da yaygın farmakolojik destek molekülü olarak kullanılmamaktadır. Bu durum, ileriye dönük araştırmaların önemini vurgulamaktadır.

İnsan tüketiminin ötesinde, üzüm teknolojisi ürünleri farklı endüstrilerde de kendine yer edinmektedir. Özellikle tıbbi

ekipmanların iyileştirilmesinde, yara dokularının tedavisinde ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde çeşitli kaplamalarda potansiyel uygulamalar sunmaktadır.

Bu nedenlerle, üzüm biyoaktiflerinin etkinliğinin ve etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması, moleküllerin uluslararası otoritelerce kabulünün sağlanması için bilimsel çalışmaların artırılması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, üzüm bileşenlerinin belirlenen faydalarının kullanım alanlarının genişletilmesi için yoğun araştırma ve geliştirme çabalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte yapılacak detaylı ve standardize çalışmalar, üzümün sağlık ve endüstriyel potansiyelini tam anlamıyla ortaya koyacak ve yeni uygulama alanlarının kapılarını aralayacaktır.

Etik Onay

Bu çalışmada etik kurul onayı gerekmemektedir.

Teşekkür

Yazar, katkıda bulunan tüm hakemlere ve editörlere teşekkürlerini sunmaktadır.

Çıkar çatışmaları

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

KAYNAKLAR

- Ben Youssef, S., Brisson, G., Doucet-Beaupré, H., Castonguay, A. M., Gora, C., Amri, M., & Lévesque, M. (2021). Neuroprotective benefits of grape seed and skin extract in a mouse model of Parkinson's disease. *Nutritional Neuroscience*, 24(3), 197-211. <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2019.1616435>
- Câmara, J. S., Locatelli, M., Pereira, J. A., Oliveira, H., Arlorio, M., Fernandes, I., ... & Bordiga, M. (2022). Behind the scenes of anthocyanins—from the health benefits to potential applications in food, pharmaceutical and cosmetic fields. *Nutrients*, 14(23), 5133. <https://doi.org/10.3390/nu14235133>
- Castello, F., Costabile, G., Bresciani, L., Tassotti, M., Naviglio, D., Luongo, D., ... & Mena, P. (2018). Bioavailability and pharmacokinetic profile of grape pomace phenolic compounds in humans. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 646, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.03.021>
- Cataldo, E., Eichmeier, A., & Mattii, G. B. (2023). Effects of global warming on grapevine berries phenolic compounds—A review. *Agronomy*, 13(9), 2192. <https://doi.org/10.3390/agronomy13092192>
- Cosme, F., Pinto, T., & Vilela, A. (2018). Phenolic compounds and antioxidant activity in grape juices: A chemical and sensory view. *Beverages*, 4(1), 22. <https://doi.org/10.3390/beverages4010022>
- da Costa, K. C., Oliveira, L. D. S., Silva, J. C., Santana, T. S., de Freitas, R. A., Bressan, A. F., ... & Giachini, F. R. (2024). Enhancing Vascular Health and Lowering Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats through Syrah Grape (*Vitis vinifera*) Pomace: The Role of Phenolic Compounds. *Nutrients*, 16(14), 2312. <https://doi.org/10.3390/nu16142312>
- Dai, N., Zou, Y., Zhu, L., Wang, H. F., & Dai, M. G. (2014). Antioxidant properties of proanthocyanidins attenuate carbon tetrachloride (CCl₄)-induced steatosis and liver injury in rats via CYP2E1 regulation. *Journal of Medicinal Food*, 17(6), 663-669. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2834>
- de Almeida Sousa Cruz, M. A., de Barros Elias, M., Calina, D., Sharifi-Rad, J., & Teodoro, A. J. (2024). Insights into grape-derived health benefits: A comprehensive overview. *Food Production, Processing and Nutrition*, 6(1), 1-23. <http://dx.doi.org/10.1186/s43014-024-00267-z>
- Deepika, & Maurya, P. K. (2022). Health benefits of quercetin in age-related diseases. *Molecules*, 27(8), 2498. <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>
- Dembitsky, V. M., Poovarodom, S., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Vearasilp, S., Trakhtenberg, S., & Gorinstein, S. (2011). The multiple nutrition properties of some exotic fruits: Biological activity and active metabolites. *Food Research International*, 44(7), 1671-1701. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.003>
- Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2022). Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations Guidance for Industry. U.S. FDA.
- Draijer, R., De Graaf, Y., Slettenaar, M., De Groot, E., & Wright, C. I. (2015). Consumption of a Polyphenol-Rich Grape-Wine Extract Lowers Ambulatory Blood Pressure in Mildly Hypertensive Subjects. *Nutrients*, 7(5), 3138-3153. <https://doi.org/10.3390/nu7053138>
- Elejalde, E., Villarán, M. C., Lopez-de-Armentia, I., Ramón, D., Murillo, R., & Alonso, R. M. (2022). Study of unpicked grapes valorization: A natural source of polyphenolic compounds and evaluation of their antioxidant capacity. *Resources*, 11(3), 33. <https://doi.org/10.3390/resources11030033>
- Federal Register. (2016, August 17). Substances generally recognized as safe. U.S. Government Publishing Office. <https://www.federalregister.gov/documents/2016/08/17/2016-19164/substances-generally-recognized-as-safe>
- FDA. (2003a). Agency response letter GRAS Notice No. GRN 000124. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
- FDA. (2003b). Agency response letter GRAS Notice No. GRN 000125. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
- FDA. (2007). Agency response letter GRAS Notice No. GRN 000224. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
- FDA. (2010). Agency response letter GRAS Notice No. GRN 000341. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
- FDA. (2018). Agency response letter GRAS Notice No. GRN 000772. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-notice-inventory>
- FDA. (2024). Guidance & regulation: Food and dietary supplements. <https://www.fda.gov/food/guidance-regulation-food-and-dietary-supplements>
- Garavaglia, J., Markoski, M. M., Oliveira, A., & Marcadenti, A. (2016). Grape seed oil compounds: Biological and chemical actions for health. *Nutrition and Metabolic Insights*, 9, NMI-S32910. <https://doi.org/10.4137/NMI.S32910>

- Gatouillat, G., Balasse, E., Joseph-Pietras, D., Morjani, H., & Madoulet, C. (2010). Resveratrol induces cell-cycle disruption and apoptosis in chemoresistant B16 melanoma. *Journal of Cellular Biochemistry*, 110(4), 893-902. <https://doi.org/10.1002/jcb.22601>
- Georgiev, V., Ananga, A., & Tsoleva, V. (2014). Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*, 6, 391-415. <https://doi.org/10.3390/nu6010391>
- Goldberg, D. M., Yan, J., & Soleas, G. J. (2003). Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clinical Biochemistry*, 36(1), 79-87. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(02\)00397-1](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(02)00397-1)
- Gupta, M., Dey, S., Marbaniang, D., Pal, P., Ray, S., & Mazumder, B. (2020). Grape seed extract: Having a potential health benefits. *Journal of Food Science and Technology*, 57, 1205-1215. [10.1007/s13197-019-04113-w](https://doi.org/10.1007/s13197-019-04113-w)
- Gutiérrez-Escobar, R., Aliaño-González, M. J., & Cantos-Villar, E. (2021). Wine polyphenol content and its influence on wine quality and properties: A review. *Molecules*, 26(3), 718. <https://doi.org/10.3390/molecules26030718>
- Hanasaki, Y., Ogawa, S., & Fukui, S. (1994). The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 16(6), 845-850. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90202-X](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90202-X)
- Huang, P. (2023). Proanthocyanidins may be potential therapeutic agents for the treatment of carotid atherosclerosis: A review. *Journal of International Medical Research*, 51(4), <https://doi.org/10.1177/03000605231167314>
- International Organisation of Vine and Wine. (2022). Annual assessment of the world vine and wine sector in 2022. Retrieved from https://www.oiv.int/sites/default/files/documents/OIV_Annual_Assessment-2023.pdf
- Ivanov, Y., & Godjevargova, T. (2024). Antimicrobial polymer films with grape seed and skin extracts for food packaging. *Microorganisms*, 12(7), 1378. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071378>
- Joshi, S., Midha, V., & Rajendran, S. (2021). Grapeseed Oil (*Vitis vinifera* L.) Treatment on Polyester-Based Fabrics to develop Antibacterial and Physiologically Comfortable Health Care and Hygiene Textiles. *Journal of The Institution of Engineers (India): Series E*, 102, 339-351. [10.21203/rs.3.rs-544619/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-544619/v1)
- Karaman, H. T., Küskü, D. Y., & Söylemezoğlu, G. (2021). Phenolic compounds and antioxidant capacities in grape berry skin, seed and stems of six winegrape varieties grown in Turkey. *Acta Scientiarum Polonorum. Hortorum Cultus*, 20(1), 15-25. <https://doi.org/10.24326/asphc.2021.1.2>
- Kurćubić, V. S., Stanišić, N., Stajić, S. B., Dmitrić, M., Živković, S., Kurćubić, L. V., & Mašković, J. (2024). Valorizing Grape Pomace: A Review of Applications, Nutritional Benefits, and Potential in Functional Food Development. *Foods*, 13(24), 4169. <https://doi.org/10.3390/foods13244169>
- Lee, H. S., Park, S. H., Lee, J. H., Jeong, B. Y., Ahn, S. K., Choi, Y. M., & Chang, J. H. (2013). Antimicrobial and biodegradable PLGA medical sutures with natural grapefruit seed extracts. *Materials Letters*, 95, 40-43. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.12.090>
- Lopes, J. D. C., Madureira, J., Margaça, F. M., & Cabo Verde, S. (2025). Grape Pomace: A Review of Its Bioactive Phenolic Compounds, Health Benefits, and Applications. *Molecules*, 30(2), 362. <https://doi.org/10.3390/molecules30020362>
- Lu, F., Liu, F., Zhou, Q., Hu, X., & Zhang, Y. (2019). Effects of grape pomace and seed polyphenol extracts on the recovery of gut microbiota after antibiotic treatment in high-fat diet-fed mice. *Food Science & Nutrition*, 7(9), 2897-2906. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1141>
- Magrone, T., Magrone, M., Russo, M. A., & Jirillo, E. (2020). Recent Advances on the Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Red Grape Polyphenols: In Vitro and In Vivo Studies. *Antioxidants*, 9(1), 35. <https://doi.org/10.3390/antiox9010035>
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Remesy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 230S-242S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>
- Martin, M. E., Grao-Cruces, E., Millan-Linares, M. C., & Montserrat-De la Paz, S. (2020). Grape (*Vitis vinifera* L.) seed oil: A functional food from the winemaking industry. *Foods*, 9(10), 1360. <https://doi.org/10.3390/foods9101360>
- Marzulli, G., Magrone, T., Kawaguchi, K., Kumazawa, Y., & Jirillo, E. (2012). Fermented grape marc (FGM): immunomodulating properties and its potential exploitation in the treatment of neurodegenerative diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 18(1), 43-50. <https://doi.org/10.2174/138161212798919011>
- Moalla Rekik, D., Ben Khedir, S., Ksouda Moalla, K., Kammoun, N. G., Rebai, T., & Sahnoun, Z. (2016). Evaluation of wound healing properties of grape seed, sesame, and fenugreek oils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 7965689. <https://doi.org/10.1155/2016/7965689>
- Niu, B., Gao, W., Li, F., Pei, Z., Wang, H., Tian, F., & Lu, W. (2025). Enhancing colonic health with encapsulated grape seed anthocyanins: Oral capsule for Colon-targeted delivery. *Food Chemistry*, 469, 142544. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.142544>

- Peixoto, C. M., Dias, M. I., Alves, M. J., Calhelha, R. C., Barros, L., Pinho, S. P., & Ferreira, I. C. (2018). Grape pomace as a source of phenolic compounds and diverse bioactive properties. *Food chemistry*, 253, 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.163>
- Pržić, Z., Marković, N., Tasić, A., Nikolić, J., Stankov-Jovanović, V., & Mitić, M. (2025). Comparison of Identification and Determination of Phenolic Compounds and Antioxidant Potential of Selected Red Wines. *Horticulturae*, 11(3), 231. <https://doi.org/10.3390/horticulturae11030231>
- Pyo, Y., Kwon, K. H., & Jung, Y. J. (2024). Anticancer Potential of Flavonoids: Their Role in Cancer Prevention and Health Benefits. *Foods*, 13(14), 2253. <https://doi.org/10.3390/foods131402253>
- Queipo-Ortuño, M. I., Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., ... & Tinahones, F. J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1323-1334. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027847>
- Renaud, S. D., & de Lorgeril, M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*, 339(8808), 1523-1526. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-F)
- Revilla, E., Alonso, E., & Kovac, V. (1997). The content of catechins and procyanidins in grapes and wines as affected by agroecological factors and technological practices. <http://dx.doi.org/10.1021/bk-1997-0661.ch007>
- Rodriguez-Lopez, P., Rueda-Robles, A., Borrás-Linares, I., Quirantes-Piné, R. M., Emanuelli, T., Segura-Carretero, A., & Lozano-Sánchez, J. (2022). Grape and grape-based product polyphenols: a systematic review of health properties, bioavailability, and gut microbiota interactions. *Horticulturae*, 8(7), 583. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8070583>
- Sano, A., Uchida, R., Saito, M., Shioya, N., Komori, Y., Tho, Y., & Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 53(2), 174-182. <https://doi.org/10.3177/jnsv.53.174>
- Shen, P., Lin, W., Deng, X., Ba, X., Han, L., Chen, Z., ... & Tu, S. (2021). Potential implications of quercetin in autoimmune diseases. *Front Immunol* 12: 689044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J. E., & Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds—biochemistry and functionality. *Journal of medicinal food*, 6(4), 291-299. <https://doi.org/10.1089/109662003772519831>
- Šikuten, I., Štambuk, P., Andabaka, Ž., Tomaz, I., Marković, Z., Stupić, D., ... & Preiner, D. (2020). Grapevine as a rich source of polyphenolic compounds. *Molecules*, 25(23), 5604. <https://doi.org/10.3390/molecules25235604>
- Singh, C. K., Liu, X., & Ahmad, N. (2015). Resveratrol, in its natural combination in whole grape, for health promotion and disease management. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1348(1), 150-160. <https://doi.org/10.1111/nyas.12798>
- Singh, C. K., Chhabra, G., Ndiaye, M. A., Siddiqui, I. A., Panackal, J. E., Mintie, C. A., & Ahmad, N. (2020). Quercetin-resveratrol combination for prostate cancer management in TRAMP mice. *Cancers*, 12(8), 2141. <https://doi.org/10.3390/cancers12082141>
- Singh, P., Arif, Y., Bajguz, A., & Hayat, S. (2021). The role of quercetin in plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 166, 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2021.05.023>
- Sirohi, R., Tarafdar, A., Singh, S., Negi, T., Gaur, V. K., Gnansounou, E., & Bharathiraja, B. (2020). Green processing and biotechnological potential of grape pomace: Current trends and opportunities for sustainable biorefinery. *Bioresource Technology*, 314, 123771. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123771>
- Stalmach, A., Edwards, C. A., Wightman, J. D., & Crozier, A. (2012). Gastrointestinal stability and bioavailability of (poly) phenolic compounds following ingestion of Concord grape juice by humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(3), 497-509. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100566>
- Stalmach, A., Edwards, C. A., Wightman, J. D., & Crozier, A. (2013). Colonic catabolism of dietary phenolic and polyphenolic compounds from Concord grape juice. *Food & Function*, 4(1), 52-62. <https://doi.org/10.1039/C2FO30151B>
- Tarım ve Orman Bakanlığı. (2012). Türk Gıda Kodeksi Bitki Adı ile Anılan Yağlar Tebliği (Tebliğ No: 2012/29). Resmi Gazete (Sayı: 28262). <https://mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=16053&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5>
- Tarım ve Orman Bakanlığı. (2013). Takviye Edici Gıdalar Yönetmeliği. (Resmi Gazete Tarihi: 16.08.2013, Sayı: 28737).
- Tarım ve Orman Bakanlığı. (2023). Takviye edici gıdalarda kullanılmasına izin verilmeyen ve kullanımı kısıtlanmış maddeler listesi. https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/TakviyeEdiciGida/Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf
- Tarım ve Orman Bakanlığı. (2025). Gıda Takviyesi Bilgi Sistemi (GTBS) [Veri tabanı]. <https://ggs.tarim.gov.tr>
- This, P., Lacombe, T., & Thomas, M. R. (2006). Historical origins and genetic diversity of wine grapes. *TRENDS in Genetics*, 22(9), 511-519. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.07.008>
- Torres, N., Martínez-Lüscher, J., Porte, E., & Kurtural, S. K. (2020). Optimal ranges and thresholds of grape berry solar radiation for flavonoid biosynthesis in warm climates. *Frontiers in plant science*, 11, 931. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00931>

- Tsantila, E. M., Esslinger, N., Christou, M., Papageorgis, P., & Neophytou, C. M. (2024). Antioxidant and Anticancer Activity of *Vitis vinifera* Extracts in Breast Cell Lines. *Life*, 14(2), 228. <https://doi.org/10.3390/life14020228>
- Walle, T. (2011). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 9-15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x>
- Wong, S. K., Chin, K. Y., & Ima-Nirwana, S. (2020). Quercetin as an agent for protecting the bone: a review of the current evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6448. <https://doi.org/10.3390/ijms21176448>
- Yang, C. S., Sang, S., Lambert, J. D., & Lee, M. J. (2008). Bioavailability issues in studying the health effects of plant polyphenolic compounds. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(S1), S139-S151. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700234>
- Yang, D., Wang, T., Long, M., & Li, P. (2020). Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 8825387. <https://doi.org/10.1155/2020/8825387>
- Yıldırım Yalçın, M. (2021). Üzüm esaslı yenilebilir film hazırlanması, karakterizasyonu ve yenilebilir kaplama olarak uygulanması. (Doktora Tezi). Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze. Tez No: 691577
- Zhao, D., Simon, J. E., & Wu, Q. (2020). A critical review on grape polyphenols for neuroprotection: Strategies to enhance bioefficacy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(4), 597-625. DOI: [10.1080/10408398.2018.1546668](https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546668)
- Zhou, D. D., Luo, M., Shang, A., Mao, Q. Q., Li, B. Y., Gan, R. Y., & Li, H. B. (2021). Antioxidant food components for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: effects, mechanisms, and clinical studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 6627355. <https://doi.org/10.1155/2021/6627355>
- Zhou, D. D., Li, J., Xiong, R. G., Saimaiti, A., Huang, S. Y., Wu, S. X., ... & Li, H. B. (2022). Bioactive compounds, health benefits and food applications of grape. *Foods*, 11(18), 2755. <https://doi.org/10.3390/foods11182755>
- Zhu, L., Zhang, Y., & Lu, J. (2012). Phenolic contents and compositions in skins of red wine grape cultivars among various genetic backgrounds and originations. *International journal of molecular sciences*, 13(3), 3492-3510. <https://doi.org/10.3390/ijms13033492>