

Functional Composition of Grapevine Leaf and Required Procedures for the Design of the Brine Grapevine Leaf Processing Plant

Zeynep Akin Bascam
SZB Engineering, Training and Consulting Company, Alasehir, Manisa, Turkey
E-mail: zeynep@szb.com.tr

Tulay Ozcan (Corresponding author)
Bursa Uludag University, Faculty of Agriculture,
Department of Food Engineering, Bursa, Turkey
E-mail: tulayozcan@uludag.edu.tr

Gokce Keser
Bursa Uludag University, Faculty of Agriculture,
Department of Food Engineering, Bursa, Turkey
E-mail: gokcekeser@uludag.edu.tr

Selim Bascam
SZB Engineering, Training and Consulting Company, Alasehir, Manisa, Turkey
E-mail: selim@szb.com.tr

Abstract

Grape and its by-products have been used by societies to treat chronic diseases for many years. However, studies involving the components contained in grapevine leaves extracts are very scarce. As a product of Anatolian viticulture, the grapevine has become increasingly important in recent years with its antioxidant substances, dietary fiber, bioactive nutritional components, and its protective effect against many diseases. The aim of the design of the brine grapevine leaves processing plant is to achieve the best possible result with quality production, high efficiency, and low cost. This review summarizes the functional composition of the grapevine leaf and the legal process in the design of the brine grapevine leaf processing plant, with the steps of the process by the laws and regulations.

Keywords: Brine Grapevine Leaf, Functional application, Food processing plant design

DOI: 10.7176/JSTR/7-01-01

Asma Yaprağının Fonksiyonel Bileşimi ve Salamura Asma Yaprağı İşletmesinin Kurulumu İçin Gerekli Prosedürler

Özet

Üzüm ve yan ürünleri, uzun yıllardan beri kronik hastalıkların tedavi edilmesi amacıyla toplumlar tarafından kullanılmıştır. Bununla birlikte, asma yapraklarından elde edilen ekstraktların içerdiği bileşenleri kapsayan çalışmalar oldukça azdır. Anadolu bağcılık kültürünün bir ürünü olarak asma yaprağı, içerdiği antioksidan maddeler, diyet lifi, biyoaktif besin bileşenleri sayesinde pek çok hastalığa karşı koruyucu etkisi ile son yıllarda giderek artan bir önem kazanmaktadır. Salamura asma yaprağı işleme tesisinin kurulumundaki amaç kaliteli üretim, yüksek verimlilik ve düşük maliyet ile mümkün olan en iyi sonuca ulaşmaktır. Bu derleme, asma yaprağının fonksiyonel bileşimi ve salamura asma

yaprağı işletmesinin kurulumundaki yasal süreci, birbirini takip eden işlem basamaklarında, kanunlar ve yönetmeliklere dayanak gerçekleştirilmesindeki işlem aşamaları ile açıklanmasının özeti niteliğindedir.

Anahtar kelimeler: Salamura asma yaprağı, Fonksiyonel bileşimi, Gıda işletmesi kurulumu

1. Giriş

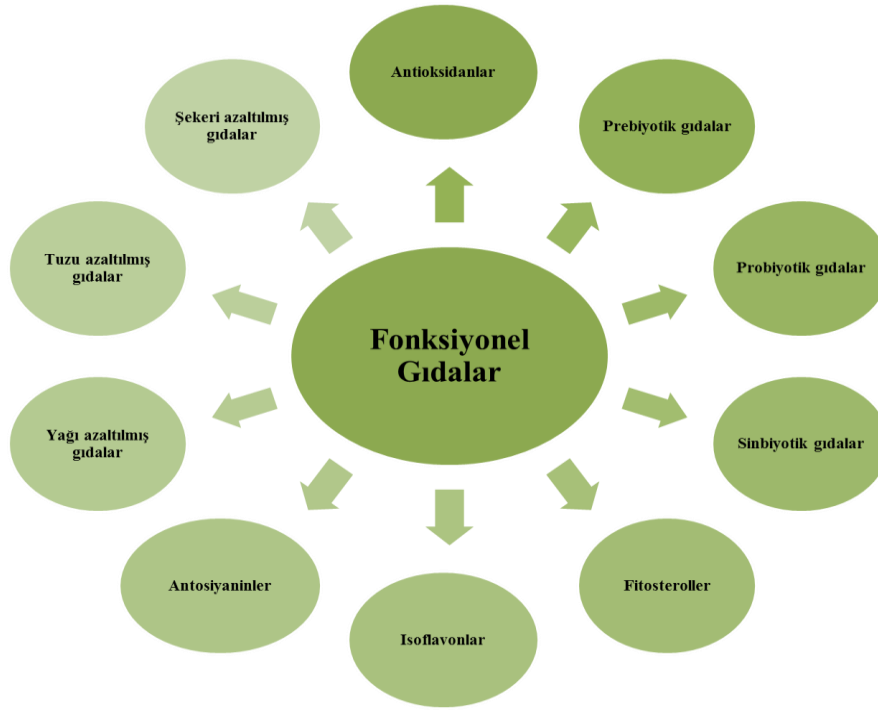
Sağlıklı beslenme modelinde, fonksiyonel gıda ürünlerinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle, çeşitli gıda formülasyonlarında biyoaktif bileşenleri içeren ilave katkıların kullanılarak yeni ürünlerin geliştirilmesi giderek önem kazanmaktadır. Son zamanlarda bu gıdaların, özellikle yaşlı bireyler gibi kronik hastalığa sahip gruplar ile, ayrıca özel beslenmeyi gerektiren durumlarda sağlığı geliştirici etkilerinin tanımlanması nutrasötik gıda potansiyelini yaygınlaştırmaktadır. Fonksiyonel gıdalar, vitaminler, mineraller ve çeşitli biyoaktif bileşikler gibi besin bileşenlerini içeren ya da bunlarla zenginleştirilmiş, hastalıklara karşı koruyucu ya da engelleyici, yaşam kalitesini arttıran gıdalar olarak tanımlanmaktadır (Granato ve ark. 2017; Granato ve ark. 2020) (Şekil 1). Çok sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, sağlıklı beslenme ile bulaşıcı olmayan hastalıkların düşük görülme sıklığı arasında bir bağlantının olduğu kanıtlanmıştır (Zamora-Ros ve ark. 2013; Della Valle ve ark. 2017).

Sağlık için önemli fitokimyasalları içeren bitkisel kaynakların düzenli olarak tüketiminin, kalp-damar, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi kronik hastalıkların gelişmesinde ana etken olan oksidatif stresin zararlı etkilerini önlemek, azaltmak veya tersine çevirmek için organizmada gerekli olan yüksek antioksidan kapasitenin korunmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (Dani ve ark. 2010; Della Valle ve ark. 2017). Potansiyel antioksidan özelliklere sahip fenolik bileşikler ve nutrasötik bileşenler gıda ve farmasötik alanlarda önemli rol oynamaktadır. Bilindiği gibi bitkiler, gıda, kozmetik ve ilaçların ana kaynağıdır ve birçok yenilebilir bitki de gıda ve ilaç olarak kullanılmaktadır. (Gurib-Fakim, 2006; Boudet, 2007).

Üzüm, sahip olduğu biyoaktif içeriği ile fonksiyonel bir gıda olarak kabul edilmekte olup, üzüm yan ürünlerinin sahip olduğu bileşikler de besleyici ve fonksiyonel özellikleri ile dikkat çekmektedir (Georgiev ve ark. 2014; Giovinazzo ve Grieco, 2015). Yüzyıllardan beri üzüm bileşimindeki maddeler, mide bulantısı, ishal, gastroenterit veya cilt bozuklukları gibi hastalıkları önlemek veya tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır (Yang ve Xiao, 2013). Daha sonraki dönemlerde ise, kırmızı şarabın da terapötik etkisinin olduğu saptanmış ve orta düzeyde kırmızı şarap tüketimi, kan lipid düzeyi, endotel fonksiyon bozukluğu, trombosit agregasyonu ve kalp-damar hastalıkları için risk faktörlerinin azaltılması ile ilişkilendirilmiştir (Dohadwala ve Vita, 2009; Xia ve ark. 2010). Bununla birlikte, üzüm suyu ve şarap dışında, üzümde elde edilen meyve kabukları, çekirdekleri ve yaprakları gibi yan ürünlerden elde edilen ekstraktların terapötik özellikleri yapılan çalışmalarda kanıtlanmış ve bu biyoaktif özellikler polifenolik bileşiklerin varlığı ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (Park ve ark. 2004; Monagas ve ark. 2006; Dani ve ark. 2008, 2010; Fraga ve ark. 2010; Suwannaphet ve ark. 2010, Xia ve ark. 2010).

2. Asma Yaprağının Yapısı ve Fonksiyonel Özellikleri

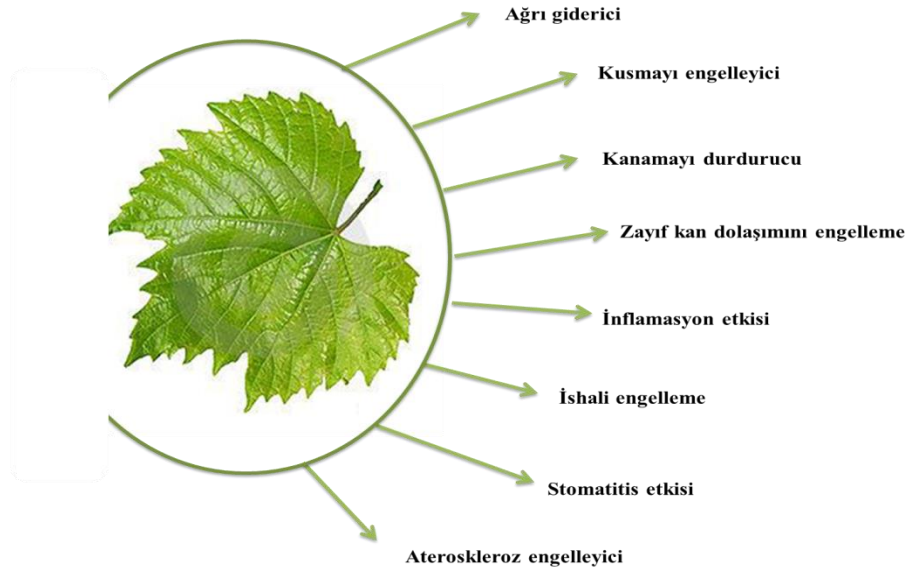
Bitkisel kaynaklı gıdaların sağlığa olan yararları, çoğunlukla güçlü antioksidan aktiviteleri ve flavonoid içerikleri ile korelasyon içerisinde (Kang ve ark. 2011). Fenolik bileşikler hücrelerin redoks durumunu değiştirebilme özelliğinin yanı sıra, apoptozu indüklemeye, kanser hücrelerinin anjiyogenezini ve proliferasyonunu inhibe etmeye, enzim inhibisyonu ve aktivasyonu yoluyla antiinflatuar aktiviteyi ekspres etmeye genini modüle etmektedir (Duthie ve ark. 2003; Santangelo ve ark. 2007; Do Carmo, ve ark. 2018; Escher ve ark. 2018).



Şekil 1. Fonksiyonel gıdaları oluşturan temel bileşenler

Bitki kaynaklı doğal ilaçların, eski dönemlerde tedavi edici olarak kullanıldığı bilinmektedir. Alternatif tıpta, asma yaprağı infüzyonları, hepatit, kanamalar, mide ağrıları ve ishali tedavi etmek için kullanılırken, taze yapraklar yaraları iyileştirmek için kullanılmıştır (Şekil 2). Ayrıca yaprakların antihemorajik, antiseptik, idrar söktürücü, antianemi, kan temizleyici ve antihiperkolesterolemik ajan olarak kullanıldığı da belirtilmektedir (Jaradat, 2005). Farmakolojik çalışmalarda yaprakların antidiyabetik, antioksidan, antibakteriyel, antileishmanial (protozoan mikroorganizmalarının neden olduğu hastalık) ve peroksit hasarına karşı nöroprotektif potansiyelleri de saptanmıştır. Geleneksel tıpta da üzüm yaprağı ile ilgili olarak kanama, hipertansiyon, ishal, göz enfeksiyonları, diyabet ve dolaşım sistemi ve enflamatuar bozukluklar gibi çok çeşitli durumların tedavisinde kullanımından bahsedilmektedir (Kong ve ark. 2003; Orhan ve ark. 2006; Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2009; Dani ve ark. 2010; Mansour ve ark. 2011; Oliboni ve ark. 2011; Fernandes ve ark. 2013; Handoussa ve ark. 2013; Teixeira ve ark. 2014; Aouey ve ark. 2016; Lima ve ark. 2017). Bununla birlikte, yapraklar insan beslenmesinde kullanılsa da özellikle şarap yapılan bölgelerde büyük miktarları atık olarak değerlendirilmekte, bu da bertaraf edilmesinde ekolojik ve ekonomik sorunlar yaratmaktadır. Atıkların uzaklaştırılmasının sürdürülebilir yolu, asma yapraklarının faydalı fitokimyasallarından yararlanmak ve bunların gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde zengin bileşiklere sahip ucuz bir besin takviyesi veya fonksiyonel gıda bileşenleri kaynağı olarak kullanımını teşvik etmektir (Fernandes ve ark. 2013; Lima ve ark. 2017).

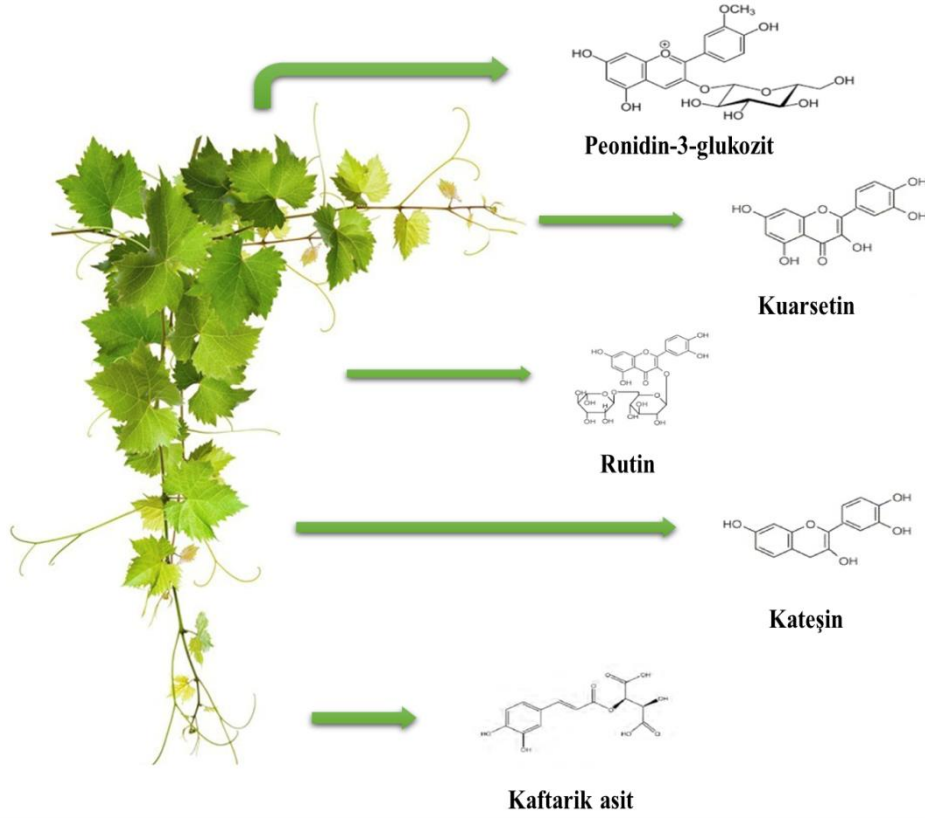
Vitis vinifera L., *Vitaceae* ailesinin bir üyesidir. Asma (*Vitis spp.*) esas olarak yeterli kadar yağış alan, ılık ve kuru yazlar ile ılıman kışların yaşandığı iklimlerde dünyanın farklı bölgelerinde yetiştirilmektedir. Çok yıllık, filizleri ile tırmanabilen, odunsu bir bitkidir. *Vitis vinifera* L.'nin bitki kısımlarının ve yan ürünlerinin farklı endüstriler için biyopotansiyel ve terapötik faydalarının yanı sıra, çoğunlukla üzüm posası ve bileşenlerinin de kullanımına odaklanan sınırlı da olsa araştırmalar yapılmıştır (Teixeira ve ark. 2014; Aouey ve ark. 2016).



Şekil 2. Tedavi amacıyla asma yapraklarının kullanımı

Asma yaprakları, başta birçok Akdeniz ülkesinin mutfaklarında yaygın olarak kullanılmakta ve geleneksel Sırp, Türk ve Orta Doğu ülkelerinin kıyma, pirinç veya pirinçle doldurulmuş yapraklar şeklindeki yemeklerinde yer almaktadır (Fernandes ve ark. 2013; Lima ve ark. 2017). Asmaların fitokimyasal bileşiminde, iklim, toprak, farklı çeşitler ve de geleneksel veya organik yetiştirme yöntemi etkili olmaktadır (Vivier ve Pretorius, 2000). Pek çok Akdeniz ülkesinde *Vitis vinifera* L. (asma) yaprakları çeşitli hastalıkların tedavisinde gıda ve ilaç olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda, üzüm ve salkımlar dışında, yapraklar, yaprak sapları ve sürgünler gibi asma bitkisinin çeşitli parçaları güçlü antioksidan özelliklere sahip fenolik ve diğer biyokimyasal bileşikler ile araştırma konusu haline dönüşmektedir (Liakopoulos ve ark. 2006; Dani ve ark. 2010; Šukovi'c ve ark. 2020). İnsan sağlığı için önemli faydaları olan bu biyoaktif bileşikler, çeşitli organik asitler (malik, oksalik, fumarik, askorbik, sitrik, linoleik ve tartarik asit vb.), E vitamini, terpenler, tanenler, karotenoidler ve polifenoller içermektedir (Ross ve Kasum 2002; Quiñones ve ark. 2013). Yaprakların bugüne kadar bilinen fitokimyasal bileşenleri, izoprenoidler, organik asitler, steroidler, antosiyaninler, steroller, fitoaleksin pterostilben, lōkoantosiyeninler, rutin, kuersitrin, izokersitosit, luteolin, esterler, serbest yağ asitleri, heterosiklik bileşikler ve enzimlerdir (Felicio ve ark. 2001; Liakopoulos ve ark. 2006; Batovska ve ark. 2008) (Şekil 3).

Antioksidatif açıdan, fenolik bileşiklerin faydalı etkilerinin, oksijeni uzaklaştırma ve lipit oksidasyonunu geciktirme özelliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Polifenollerin terapötik özellikleri, kimyasal yapıları ve lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarının, radikal temizleyicileri olarak hareket etme, elektron verme ve serbest radikalleri nötralize etme yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir (Goupy, 2003; Corcoran ve ark. 2012, Karaman ve Özcan, 2018). Flavanoller (epikateşin ve gallokateşin), flavonoller (kuersetin ve mirisetin), antosiyaninler (pelargonidin ve siyanidin) ve resveratrol gibi en önemli üzüm polifenollerini, bitkiler tarafından sentezlenen ve büyüme, pigmentasyon, çevresel stres ve patojenlere karşı direnç ile ilişkili ikincil metabolitler olarak tanımlanmıştır. (Duthie ve ark. 2003). Polifenoller, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyel, kardiyoprotektif ve yaşlanmayı önleyici etkiler gibi birçok biyolojik koruyucu etki göstermektedir (Nassiri-Asl ve Hosseinzadeh, 2009; Dani ve ark. 2010). Bununla birlikte polifenoller, demir (Fe^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}) gibi metalleri şelatlama özelliğine sahip olup, oldukça reaktif hidroksil radikallerinin neden olduğu oksidasyonun önlenmesinde de etkili olmaktadır (Perron ve Brumaghim, 2009; Corcoran ve ark. 2012).



Şekil 3. Asma yaprağının bazı fitokimyasal bileşenleri

Asma yaprakları flavonoidler ve antosiyaninler gibi polifenoller açısından zengindir. Antioksidan aktivitelerinin yanı sıra, polifenollerin prooksidan enzimleri (örn., ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, lipoksijenazlar) inhibe ettiği, bazı iyon kanallarıyla etkileşime girerek, trombosit agregasyonunu ve lökosit yapışmasını azalttığı ve kanın akış direncini azaltarak damar genişlemesini teşvik ettiği belirtilmiştir (Akhlaghi ve Bandy, 2009; Mladenka ve ark. 2010). Antosiyaninler de aynı zamanda, trombosit agregasyonunun inhibisyonunun yanı sıra damar geçirgenliğinin artmasından da etkilidirler (Lila, 2004). Flavonoidlerden ve diğer asma bileşenlerinden gelen antiinflamatuvar özellikler aynı şekilde iskemi-reperfüzyonun neden olduğu hasara karşı kalp koruyucu mekanizmaya katkıda bulunmaktadır (Akhlaghi ve Bandy, 2009; Mladenka ve ark. 2010). Flavonoidler, fosfolipaz A2 ve siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini ve dolaylı olarak inflamatuara neden olan bir dizi biyokimyasal olayları azaltmaktadır (Kim ve ark. 2004). Yapılan çalışmalar, flavonoidlerin TNF- α , IL1- β ve interferon- γ sentezini inhibe ettiğini göstermektedir (Akhlaghi ve Bandy, 2009). Tüm bu mekanizmaların, kalp-damar hastalıklarına karşı korunmada yararlı olan LDL kolesterolün azalmasına ve HDL kolesterolün artmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Castilla ve ark. 2006).

Yapılan bir çalışmada, *Vitis vinifera*'nın yaprak ekstraktının, polifenolik bileşimleri ve antioksidatif özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla, Mayıs ve Eylül yaprakları kullanılmıştır. Toplam fenolikler, flavonoidler, flavonoid olmayan bileşikler, kateşinler ve flavanoller belirlenmiştir. Her iki ekstraktın fenolik bileşikler açısından çok zengin olduğu, Eylül yapraklarındaki toplam fenolik ve flavonoid (kateşin) konsantrasyonunun Mayıs yapraklarına kıyasla yaklaşık %30 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Flavonoid olmayan bileşik içeriği ise her iki ekstraktta neredeyse eşit olarak tespit edilmiştir. Eylül yaprağı ekstraktının daha fazla serbest radikal temizleme kapasitesine ve daha yüksek indirgeme gücüne sahip, daha yüksek antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, asma yaprağı ekstraktları, önemli antioksidan özelliklere sahip, zengin bir doğal polifenol kaynağı olarak kabul edilmiştir (Katalinic ve ark. 2009).

Klinik çalışmalar asma yaprağı gibi ürünlerinden elde edilen doğal antioksidanların, oksidatif mekanizmaların neden olduğu karaciğer hastalıklarının etkisini azalttığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları ile, karaciğer hasarına neden olan maddelerle (hepatotoksik) bazı morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere karşı asma yaprağı ekstraktlarının koruyucu etkisi araştırılmıştır. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamil transferaz (GGT) ve alkalın fosfataz (ALP)'ın, karaciğer fonksiyonunu önceden tahmin eden ve bu çalışmalarda araştırılan bazı biyo-belirteçler olduğu bildirilmiştir. *Vitis coignetiae Pulliat* yapraklarından elde edilen ekstraktın, hepatoprotektif etki gösterdiği; AST ve ALP aktivitesinde azalma, plazma antioksidanlarında artış ve karaciğer fibrozunun ilerlemesinde gecikme şeklinde sonuçlar verdiği saptanmıştır (Takayama ve ark. 2009) (Çizelge 1). Benzer şekilde, asma yaprak ekstraktının, sıçanlarda karbon tetraklorür (CCl₄) ile indüklenen akut hepatotoksiteden sonra AST ve ALT aktivitesini düşürdüğü belirlenmiştir (Orhan ve ark. 2007). Organik ve konvensiyonel yöntemle üretilmiş asma yaprağı (*Vitis labrusca*) ekstraktları ile, hidrojen peroksitin neden olduğu oksidatif stres sonrasında sıçanların karaciğerinde hem lipid hem de protein oksidatif hasarının önlendiği saptanmıştır (Oliboni ve ark. 2011).

Diyabetik bireylerin karaciğeri, serbest glikozun kendiliğinden oksidasyonu ve antioksidatif sistem yetersizliği nedeniyle hasara açık durumdadır (Dey ve Lakshmanan, 2013). Organik üzüm yapraklarının sulu ekstraktının oral uygulanması sonucunda, deneysel bir diyabet modelinde sıçanlarda AST aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Lacerda ve ark. 2014). Sonuç olarak, asma yaprağı ekstraktında bulunan farklı polifenollerin sinerjik etkilerinden dolayı oksidatif stresin azaldığı, lipid ve protein hasarının önlendiği ve diyabetik sıçanların karaciğerindeki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmasının arttığı ve de diyabetin neden olduğu hepatik komplikasyonlara karşı umut vaat eden bir terapötik yaklaşımın oluşturulabileceği açıklanmıştır (Lacerda ve ark. 2014).

Gastrointestinal hastalıklar arasında gastrit, peptik ülser ve inflamatuvar bağırsak hastalığının yaygınlaşması yaşam tarzıyla ilişkili olarak son yıllarda artmaktadır (Gasparetto ve Guariso, 2013). Bu hastalıkların ortak patolojik mekanizması inflamatuvar yolakların aktivasyonu ve gastrointestinal dokudaki IL-1 β , TNF- α ve IL-8 gibi çoklu proinflamatuvar mediyatörlerin transkripsiyonel kontrolü ile ilişkili olan NF κ B'nin aktivasyonu ile başlamaktadır (Lawrence, 2009). Bu bağlamda, asma yapraklarının sulu ekstraktlarının biyolojik aktivitesi, mide iltihabı modelinde (insan mide ve bağırsak epitel hücresi) *in vitro* olarak değerlendirilmiştir (Sangiovanni ve ark. 2015). Bu çalışma sonucunda, asma yaprağı özütünün NF κ B yolunu bozduğu ve sonuç olarak TNF- α ve IL-8 sekresyonunu ve mide epitel hücreleri tarafından ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Sangiovanni ve ark. 2015). Kalp-damar hastalıkları, dünya çapında ölüm nedenleri arasında kabul edilmektedir. Hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımı kalp-damar hastalıklarında ana risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Laslett ve ark. 2012; Wong, 2014). Bu faktörler, damar sertliği, endotel fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler hasara yol açan oksidatif ve bir dizi inflamatuvar reaksiyonları aktive ederek, nitrik oksit oluşumunu azaltmakta ve oksitlenmiş LDL kolesterol birikimini ise kolaylaştırarak vasküler endotelyumu olumsuz yönde etkilemektedir (Widmer ve Lerman, 2014). Çalışmalarda, üzüm polifenolleri ve türevlerinin tüketilmesi ve bu bileşenlerin antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik özellikleriyle ilişkili olarak kalp-damar hastalık riskinin azaltıldığı belirtilmektedir (Dohadwala ve Vita, 2009). Orta düzeyde kırmızı şarap tüketimi ile, kalp hastalığı ve en düşük ölüm riski arasında bir korelasyon olduğu iyi bilinmektedir. Gerçekten de üzüm ve ürünlerini tüketenlerde, tüketmeyen bireylere kıyasla ölüm riskinin yarı yarıya azaldığı yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Hansen ve ark. 2005; Lippi ve ark. 2010).

Çizelge 1. Asma yaprağının hepatoprotektif etkileri

Tür	Deneme Koşulları	Oluşan Etkiler
<i>Vitis labrusca</i>	Diyabet (sıçanlarda)	↓ Lipit peroksidasyonu ↓ Protein hasarı ↑ Non-enzimatik antioksidan savunması ↑ Süperoksit dismutaz aktivitesi ↓ Katalaz aktivitesi ↓ Aspartat aminotransferaz aktivitesi
<i>Vitis labrusca</i>	H ₂ O ₂ -sebepl olduğu stres (in vitro model)	↓ Lipit peroksidasyonu ↓ Protein hasarı ↑ Süperoksit dismutaz aktivitesi ↓ Lipit peroksidasyonu ↓ Protein hasarı ↑ Katalaz aktivitesi
<i>Vitis vinifera</i>	Siroz (sıçanlarda)	↓ Lipit peroksidasyonu ↑ İndirgenmiş glutatyon içeriği ↓ Histopatolojik hasar ↓ Aspartat aminotransferaz ve Alanin aminotransferaz
<i>Vitis vinifera</i>	Alkole bağı oksisite (sıçanlarda)	↓ Aspartat aminotransferaz, Alanin aminotransferaz γ -glutamil transferaz, Alkalin fosfataz ↓ Lipit peroksidasyonu ↓ Hidroperoksitler ↑ Vitamin E ↑ Vitamin C ↑ İndirgenmiş glutatyon ↑ Süperoksit dismutaz aktivitesi ↑ Katalaz aktivitesi ↑ Glutatyon peroksidaz aktivitesi ↑ Glutatyon - S - transferaz aktivitesi
<i>Vitis coignetiae</i>	Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (sıçanlarda)	↓ Fibroz alanı ↓ Miyeloperoksidaz aktivitesi ↓ Mitokondriyal reaktif oksijen türleri ↓ Faktör nükleer kappa B.
<i>Vitis coignetiae</i>	Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (sıçanlarda)	↓ Aspartat aminotransferaz, Alanin aminotransferaz aktivitesi ↓ Sitokrom2E1 indüksiyonu ↓ Fibrosis

Üzüm yapraklarının sulu ekstraktı test edilmiş ve sıçanlarda H₂O₂ ile hasar görmüş kalp homojenatlarında antioksidan etkinin oluştuğu, lipit ve protein hasarının azaldığı, SOD (Süperoksit dismutaz) ve CAT (katalaz) aktivitesinin arttığı saptanmıştır (Oliboni ve ark. 2011). Böbrek sistemini etkileyen hastalıklar, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri döndürülemez kaybına neden olabilmektedir. Bu durum, diyabet ve hipertansiyon hastalarında yaygın olan glomerüler filtrasyon hızında ve idrar atımında azalma, proteinüri ve mikroalbüminüri olarak tanımlanmaktadır (Small ve ark. 2012; Ha ve ark. 2008). Oksidatif stres böbrek hastalıklarında önemli bir patojenik mekanizma olarak kabul edilmektedir (Small ve ark. 2012). Özellikle diyabetik bireylerde, yüksek seviyelerde ileri glikasyonun son ürünleri (AGE'ler), reaktif türler ve oksidatif stres, protein oksidasyonunu, DNA hasarını ve apoptozu teşvik etmektedir (Ha ve ark. 2008, Kashihara ve ark. 2010). Asma yaprağı ekstraktının nefroprotektif etkisi, in vivo oksidatif stresi önleme yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, organik ve konvensiyonel asma yaprağı ekstraktlarının, hidrojen peroksit veya alkolden kaynaklanan stresten sonra böbrekte hem lipit hem de protein oksidatif hasarlarını önlediğini göstermiştir (Pari ve ark. 2008; Oliboni ve ark. 2011).

Beyin oksidatif hasara karşı hassastır ve yüksek oksijen tüketim oranı ile yüksek lipit içeriğine sahiptir. Oksidatif stres ve inflamasyonun Parkinson, Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu da belirtilmiştir (Chen ve ark. 2008; Chen ve Zhong, 2014; Sarrafchi ve ark. 2015). Kırmızı şarapta ve diğer asma yan ürünlerindeki biyoaktif bileşikler, kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Konvensiyonel ve organik üzüm yaprağı ekstraktlarının, sıçanların beyininde hidrojen peroksit'in (H₂O₂) neden olduğu lipit ve protein oksidatif hasarını azaltarak SOD ve CAT aktivitesini yeniden oluşturduğu belirtilmiştir (Dani ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada, oral resveratrolün (20 ve 40

mg/kg), Alzheimer hastalığının, *in vivo* hayvan modelinde farelerde öğrenme ve hafıza bozukluğunu iyileştirdiğini ve hafıza kaybını önlediği belirtilmiştir (Wang ve ark. 2016).

3. Salamura Asma Yaprağı İşlemesinin Kurulumu İçin Gerekli Prosedürler

Genel olarak dünyada bağcılık, kuzey yarım kürede 20-52, güney yarım kürede ise 20-40 enlem dereceleri arasında yayılmış bulunmaktadır. Dünyanın bağcılık için en elverişli iklim kuşağı üzerinde yer alan ülkemiz, zengin bir asma gen potansiyeli ve köklü bir bağcılık kültürüne sahiptir. Anadolu'da yaklaşık 7-8 bin yıl önce kültüre alınmış olan asma, bu topraklar üzerinde hüküm süren tüm uygarlıkların en fazla değer verdikleri kültür bitkisi olma özelliğini bu güne kadar korumuştur. Üzüm ülkemizde sofralık, kurutmalık ve şaraplık olarak tüketim şekillerinin dışında farklı gıda üretim proseslerinde de değerlendirilmektedir (üzüm suyu, rakı, hardaliye, sirke, turşu, koruk suyu, koruk turşusu, saruç, papara, pepeçura, pekmez, gün balı, köme, üzüm köftesi, üzüm peltesi, bulama, çek çek, köfter, kesme, tarhana, dilme, pestil, bastık, çullama ve muska) (Cangi ve Yağcı, 2017; Kayıkcıoğlu ve Arıkan, 2020).

Yeni bir gıda tesisi planlanırken; fabrika yeri, ürün/proses, gıda hijyeni ve fabrika güvenliği gibi temel faktörler göz önünde tutulmalıdır. Aşağıda, "Salamura Yaprağı İşletmesi" nin kurulum aşamaları gıda işletmesinin kurulumu süreci ile birlikte örneklendirilecektir. Ayrıca, bir gıda işletmesinin yasal mevzuatlar konusunda izlemesi gereken yol haritasına da ana başlıklarıyla değinilecektir. Bu aşamalar;

3.1 Vergi açılışı

Bir gıda işletmesi olan "Salamura Yaprağı İşletmesi" nin kurulumunda vergi mükellefiyet türüne karar verilmelidir.

Bu amaçla, ilk olarak gıda işletmesinin gelir vergisi mükellefiyeti olması gerekmektedir. Bu aşamada işletmenin türüne karar verilerek vergi işlemleri başlatılmaktadır (Gerçek kişi, tüzel kişi vb.).

İşe başlamayı bildirmekle yükümlü olan mükellefler

- ✓ Vergiye tabi ticaret ve sanat erbabı, Serbest meslek erbabı,
- ✓ Kurumlar Vergisi mükellefleri,
- ✓ Kolektif ve adi şirket ortaklarıyla komandit şirketlerin komandite ortakları,

İşe başlamanın, "İşe Başlama/Bırakma Bildirim" ile bağlı bulunulan vergi dairesine; mükellefin kendisi tarafından veya 1136 sayılı Avukatlık Kanununa göre ruhsat almış avukatlar veya 3568 sayılı Kanuna göre yetki almış meslek mensuplarınca işe başlama tarihinden itibaren 10 gün içinde bildirilmesi gerekmektedir.

Salamura Asma Yaprağı İşletmesi olarak vergi mükellefi başvurusunun ardından vergi yoklamasının yapılması, vergi levhasının oluşturulması bu işlemler olurken 3568 sayılı Kanuna göre yetki almış meslek mensuplarınca (Mali müşavir, Serbest Muhasebeci vb.) süreçlerin düzenli takibi gerekmektedir (Anonim, 2020).

3.2 Ticaret/Esnaf sicile kayıt

Gıda işletmesi olarak vergiye tabi olduktan sonra bağlı bulunan ilçedeki Ticaret ve Sanayi Odası ve/veya Esnaf Sanatkarlar Odalarına kayıt olunması gerekmektedir. 5590 Sayılı Kanun'un 24.12.1981 tarih ve 2567 sayılı Kanunla değişik 9. Maddesi odalara kayıt mecburiyetini belirtmektedir. Ticaret siciline kayıtlı tacir ve bu Kanuna göre sanayici sıfatına haiz gerçek ve tüzel kişilerle şubeleri ve fabrikaları, buldukları yerin bu kanun gereğince mensup olacakları odalarına veya ajanlıklarına kayıt olmaya mecburdurlar (Anonim, 1950).

3.3 Sanayi sicil ön kayıt ve işyeri açılış ruhsatı

Ön koşul programları, gıda üreten tüm işletmelerin taşınması gereken genel özelliklerini kapsamaktadır. "Gıda Üretim İşletmeleri" ön koşul programından da önce tesisin inşa edilme aşamasından üretim yapmaya hazır hale gelinceye kadar birçok noktaya dikkat etmelidir. Genel olarak; binalar ve tesisler, ham maddenin işyerine ulaşmasından tamamlanmış ürüne dek düzenli bir akış sağlaması yoluyla hijyenik uygulamaları kolaylaştıracak biçimde tasarlanmalıdır. İşletme içerisinde ön gereksinim şartlarını sağlayan işletmeler vergi açılışını ve oda kaydını yaptıktan ve işletmeye ticari bir statü kazandırdıktan sonra belediye ruhsatı öncesi Sanayi Bakanlığı'na sanayi sicil ön başvurusu kaydı yapması gerekmektedir. 6948 sayılı Sanayi Sicil Kanunu Madde 2- (Değişik: 18/6/2017-7033/4

md.)'de "Sanayi işletmeleri üretim faaliyetine başlamadan önce sanayi siciline ön kayıt olmak zorundadır". "Sanayi işletmelerine işyeri açma ve çalışma ruhsatı düzenlemesi için sanayi siciline kaydedildiğine dair yazı, iş yeri açma ve çalışma ruhsatı veren idareler tarafından aranır". ibaresi yer almaktadır (Anonim, 1957). Belediye ruhsatlandırma süreci "İşyeri Açma ve Çalışma Ruhsatlarına İlişkin Yönetmelik" (10.08.2005 Resmi Gazetesi Sayısı: 25902) çerçevesinde ilerlemektedir. Yetkili idarelerden usulüne uygun olarak işyeri açma ve çalışma ruhsatı alınmadan işyeri açılmaz ve çalıştırılmaz. İşyeri açmak isteyen gerçek veya tüzel kişiler, işyerlerini bu yönetmeliğe uygun olarak tanzim ettikten sonra yönetmelik eklerinde yer alan işletmenin statüsüne uygun formu doldurarak yetkili idareye başvurulmaktadır. Belediye ruhsatlandırmasında işletmeler sıhhi ve gayrisıhhi müessese olarak ayrılıp sonra bu sınıflandırmaya göre resmi prosedür işlemektedir.

Gayrisıhhi müessese: Faaliyeti sırasında çevresinde bulunanlara biyolojik, kimyasal, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden az veya çok zarar veren veya vermesi muhtemel olan ya da doğal kaynakların kirlenmesine sebep olabilecek müesseseleri,

Birinci sınıf gayrisıhhi müessese: Meskenlerden mutlaka uzak bulundurulmaları gereken işyerlerini,

İkinci sınıf gayrisıhhi müessese: Meskenlerden mutlaka uzaklaştırılması gerekmeyenle beraber izin verilmeden önce civarında ikamet edenlerin sıhhat ve istirahatları üzerine gerek tesisatları ve gerekse vaziyetleri itibarıyla bir zarar vermeyeceğine kanaat oluşması için inceleme yapılması gereken işyerlerini,

Üçüncü sınıf gayrisıhhi müessese: Meskenlerin yanında açılabilmeyle beraber yalnız sıhhi nezarete tabi tutulması gereken işyerlerini ifade etmektedir.

"Salamura Asma Yaprağı İşletmesi" gayrisıhhi müessese kapsamında yer alıp günlük üretim kapasitesine göre 2. Sınıf veya 3. Sınıf gayrisıhhi müessese olarak değerlendirilmektedir. Salamura Asma Yaprağı İşletmesi, İşyeri Açma ve Çalışma Ruhsatlarına İlişkin Yönetmeliği'ne göre 500 kg/gün ve üzerinde fermente gıda (turşu, şalgam, sirke vb.) ürünleri üreten tesisleri 2. Sınıf Gayrisıhhi Müessese, 500 kg/gün altında kapasitedeki fermente gıda (turşu, şalgam, sirke vb.) ürünleri üreten tesisler 3. Sınıf Gayrisıhhi Müessese olarak düzenlenmiştir. Yetkili idarelerde, ikinci ve üçüncü sınıf gayrisıhhi müesseseler için yapılacak beyan ve incelemelerde; insan sağlığına zarar verilmemesi, çevre kirliliğine yol açılmaması, yangın, patlama, genel güvenlik, iş güvenliği, işçi sağlığı, trafik ve karayolları, imar, kat mülkiyeti ve doğanın korunması ile ilgili düzenlemeleri esas alınmaktadır. Başvurunun öngörülen kriterlere uygun olarak doldurulduğunun tespiti halinde, başkaca bir işleme gerek kalmaksızın işyeri açma ve çalışma ruhsatı beş gün içinde düzenlenerek ilgiliye verilmektedir. İlgili, bu belgeye dayanarak işyeri açabilmektedir (Anonim, 2005).

3.4 Gıda kayıt belgesi

Gıda işletmesi: Kâr amaçlı olsun veya olmasın kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek veya tüzel kişiler tarafından işletilen, gıdaların üretildiği/işlendiği/muhafaza edildiği/depolandığı/dağıtıldığı/nakledildiği/satıldığı/servis edildiği herhangi bir aşaması ile ilgili herhangi bir faaliyeti yürüten işletmeye denilmektedir. "Salamura Asma Yaprağı İşletmesi" bir gıda işletmesi olarak "Gıda İşletmelerinin Kayıt ve Onay İşlemlerine Dair Yönetmeliği" ne göre işlem yapılmaktadır (Anonim, 2011). Gıda işletmecileri, kayıt kapsamındaki işletmelerini, ilgili kurumdan İşyeri Açma ve Çalışma Ruhsatı aldıktan sonra işletme kayıt işlemlerini yaptırmak üzere, en geç otuz gün içerisinde yetkili mercie başvurmak ve başvuru tarihinden itibaren en geç üç ay içerisinde kayıt işlemlerini tamamlamak zorundadırlar.

Onaya tabi işletmeler: Bu Yönetmeliğin Ek-1'inde yer alan onaya tabi gıda işletmeleri faaliyete geçmeden önce şartlı onay belgesi, daha sonra onay belgesi almak zorundadırlar.

Kayda tabi işletmeler: Ek-1'de belirtilen işletmeler dışında kalan diğer işletmeler kayıt kapsamındadır. "Salamura Asma Yaprağı İşletmesi" "Kayıtlı Gıda İşletmesi" kapsamında yer alıp "Fermente ve Salamura Ürün Üretimi" içerisinde değerlendirilmektedir.

Tarım ve Orman Bakanlığı'na bağlı bulunduğu İlçe Müdürlükler'inden başvuru form ve eklerini hazırlayarak hizmet çeşidine göre "İşletme Kayıt İşlemleri" için belirlenen ücret yatırılarak "İşletme Kayıt Belgesi" alınmaktadır. İşletme kayıt belgesi; üzerinde yazılı ticaret unvanı, gerçek ve tüzel kişi, işletme adresi ve faaliyet konusunu içermektedir (Anonim, 2011). 5996 sayılı kanun 13 Haziran 2010 tarih ve 27610 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu'nun Ek-1 Listesi Gıda ve yem İşletmelerinden Üretimin Nevine göre Personel Çalıştırmak Zorunda Olan İşletmeler ve Bu

İşletmelerde Çalışabilecek Meslek Mensupları belirtilmektedir. Gıda sektöründe sorumlu personel çalıştırma zorunluluğu bu kanun çerçevesinde ilerlemektedir (Anonim, 2010).

3.5 Kapasite raporu

Kapasite raporu; sınıai üretim, sınıai hizmet ve inşaat sektörü ile maden işletmeciliğinde faaliyet gösteren tüm kamu ve özel sektör Kuruluşlarının üretim gücünü gösteren ve onay tarihinden itibaren iki (Ticaret ve Sanayi Odası)/üç (Esnaf Sanatkârlar Odası) yıl geçerliliği olan bir belgedir.

Kapasite raporlarının düzenlenebilmesi için öncelikle kapasite raporu düzenlenecek firmaların ticaret/esnaf siciline tescili ve işyerinin bulunduğu yerdeki odaya üye olması gerekmektedir. Kapasite raporları; firmaların iletişim bilgilerinin yanı sıra, yıllık üretim kapasitelerini, makine parkını, kullandıkları hammaddeleri, kapasite hesaplamaları ile sermaye ve istihdam bilgilerini içermektedir.

Kapasite raporunun yasal dayanağı:

- 28.5.1975 tarihli Resmi Gazete de yayımlanan 7/9914 Sayılı Bakanlar Kurulu Kararı,
- 5174 sayılı Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği ile Odalar ve Borsalar Kanunu
- 6948 sayılı Sanayi Sicil kanunu, bağlı olarak düzenlenmesi zorunludur (www.tobb.org.tr).

Üretim yapan gıda işletmeleri bağlı buldukları "Ticaret ve sanayi Odaları ve Esnaf Odaları" aracılığıyla kapasite raporu düzenlemek zorundadır. Üretim kapasitelerinin belirlenmesinde odaların onayladığı ekspertizler işletmenin makine ve tesisat gücünü hesaplayarak bir rapor tanzim etmektedirler. Bu rapor işletmenin sermayesinin, imalat süresini, kurulu gücü ve personel sayısını belirten kapsamlı bir rapor olup 5996 sayılı Kanun çerçevesinde çalışabilecek "Meslek Mensuplar"nın belirlenmesinde etkili olmaktadır.

"Salamura Asma Yaprağı İşletmesi" Onaya Tabi İşletmeler statüsünde olmadığı için meslek mensubu çalıştırma zorunluluğu 10 personel ve üzeri ve/veya üretim kapasitesi 30 beygir kurulu gücün üzerindeyse zorunlu hale gelmektedir (Anonim, 2010).

3.6 Çevre izni

"Salamura Asma Yaprağı İşletmesi"nde atık suların ve salamura suyunun bertarafı önem arz etmektedir. Bu kapsamda Çevre izin ve Lisans Yönetmeliği, ÇED Yönetmeliği, Çevre Yönetimi Hizmetleri Hakkında Yönetmelik kapsamında işletme değerlendirilerek bağlı bulunulan Çevre ve Şehircilik İl Müdürlüğü'nden "Çevre İzin Yazısı" alınması gerekmektedir. Burada işletmenin kanalizasyonu Belediyenin arıtma tesisine bağlantısı varsa bunun ruhsatlandırmada belediyeden ilgili yazı alınmalıdır. Eğer işletmenin arıtma tesisine bağlantısı yoksa foseptik kuyusu açılmalı ve atık salamura suyu burada biriktirilmeli, fotoseptik kuyusunun inşaat projesinin çizilmesi ve belediye ile vidanşör protokolü imzalanarak konuyla ilgili gerekli yazıların alınması gerekmektedir.

Çevre izni için, Çevre ve Şehircilik İl Müdürlüğü'nden gerekli prosedürlerin düzenlenerek Çevre İzin Yazısı için başvuru yapılmaktadır. Yapılan incelemelerin ve sunulan evrakların neticesinde ilgili firmaya gerekli çevre izin yazıları tanzim edilir. Bu işlemler neticesinde firma, çevre firmalarından danışmanlık ve hizmet alabilmekle birlikte ilgili belediye ile imzalanan protokol gereği atıklarını mevzuata uygun şekilde bertaraf etmekle yükümlüdür (Anonim, 2014a; Anonim, 2014b; Anonim, 2019).

Sonuç

Yüzyıllar boyunca, üzüm ve diğer yan ürünlerinin terapötik özellikleri araştırılmıştır. Son zamanlarda asma yapraklarından elde edilen ekstraktların sağlığa olan etkilerinden dolayı ilgi giderek artmıştır. Asma yaprakları, üzüm suyu veya posadan 10 kat daha fazla antioksidan aktivite göstermektedir. Tıbbi kullanım veya gıda takviyesi olarak taze/pişirilmiş asma yaprağı ekstraktları, diğer asma yan ürünlerinden ek bir avantaj sağlayarak alkol (şarap olarak) ve/veya şeker (meyve suyu olarak) içermemesi yönüyle de önemli bir besin kaynağı olarak kabul edilmektedir. Hazır gıda sektöründeki gelişmeler de sarmalık asma yaprağına olan talebi her geçen gün arttırmaktadır. Birim alandan getirisinin yüksek olması, aile işletmeciliğine uygun bir üretim dalı olması, üzüm yetiştiriciliğine göre bakım masrafının düşük olması, sarmalık asma yaprağı üretimine yönelik bağcılık için yeni bir üretim modelini karşımıza çıkarmaktadır. Bir gıda işletmesinin kurulum süreci zaman, emek, tecrübe ve maddi varlık gerektiren, birçok saç ayağının birleşmesinden oluşan kapsamlı basamaklardan oluşmaktadır. Bu

amaçla "Salamura Asma Yaprağı İşletmesi" nin mevzuatsal işlemler üzerinden genel anlamda bir gıda işletmesinin açılırken izlenmesi gereken prosedürleri ana başlıkları ile belirtilmiştir. Bu prosedürler, vergi açılışı öncesi ile başlayan işletme içi ön gereksinimlerden, işletme açılırken ve ilerleyen süreçte yasal işlemlerin yapılması 3-6 ay süren, işyeri açılış ruhsatı, gıda kayıt belgesi, çevre iznine kadar birbirini takip eden işlemlerin bütünüdür.

Kaynaklar

- Akhlaghi, M., & Bandy, B. (2009). Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 46, 309-17.
- Anonim, 2020. İşe başlama/bırakma ve değişiklik bildirim, mükellef hizmetleri daire başkanlığı. Yayın No: 354.
- Anonim, (1950). Ticaret ve Sanayi Odaları, Ticaret Odaları, Sanayi Odaları, Deniz Ticaret Odaları, Ticaret Borsaları Ve Türkiye Ticaret, Sanayi, Deniz Ticaret Odaları Ve Ticaret Borsaları Birliği Kanunu, Kanun Numarası: 5590 Kabul Tarihi: 8/3/1950 Yayımlandığı R. Gazete Tarih: 15/3/1950 Sayı: 7457
- Anonim, (1957). Sanayi Sicili Kanunu, Kanun Numarası: 6948 Kabul Tarihi: 17/4/1957 Yayımlandığı Resmî Gazete Tarih: 24/4/1957 Sayı: 9593 Yayımlandığı Düstur: Tertip: 3 Cilt: 38 Sayfa: 1147
- Anonim, (2005). İşyeri Açma ve Çalışma Ruhsatlarına İlişkin Yönetmelik, Resmî Gazete Tarihi: 10.08.2005 Resmî Gazete Sayısı: 25902
- Anonim, (2010). Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu, Kanun Numarası: 5996 Kabul Tarihi: 11/6/2010 Yayımlandığı Resmi Gazete: Tarih: 13/6/2010 Sayı: 27610 Yayımlandığı Düstur: Tertip: 5 Cilt: 49).
- Anonim, (2011). Gıda İşletmelerinin Kayıt ve Onay İşlemlerine Dair Yönetmelik, Resmî Gazete Tarihi: 17.12.2011 Resmî Gazete Sayısı: 28145
- Anonim, (2014a). Çevre İzin ve Lisans Yönetmeliği, Resmî Gazete Tarihi: 10.09.2014 Resmî Gazete Sayısı: 29115.
- Anonim, (2014b). Çevresel Etki Değerlendirmesi Yönetmeliği, Resmî Gazete Tarihi: 25.11.2014 Resmî Gazete Sayısı: 29186.
- Anonim, (2019). Çevre Yönetimi Hizmetleri Hakkında Yönetmelik, Resmî Gazete Tarihi: 30.07.2019 Resmî Gazete Sayısı: 30847
- Aouey, B., Samet, A.M., Fetoui, H., Simmonds, M.S.J., & Bouaziz, M. (2016). Antioxidant, 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 and Pharmacotherapy*, 84, 1088-1098.
- Batovska, D.I., Todorova, I.T., Bankova, V.S., Parushev, S.P., Atanassov, A.I., Hvarleva, T.D., Djakova, G.J., Popov, S.S. (2008). Seasonal variations in the chemical composition of vine-grape leaf surface. *Natural Product Research*, 22, 1231-1236.
- Boudet, A.M. (2007). Evolution and current status of research in phenolic compounds. *Phytochemistry*, 68, 2722-35.

- Cangi, R., & Yağcı, A. (2017). Bağdan sofraya yemeklik asma yaprak üretimi. *Neşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6, 137-148.
- Castilla, P., Echarri, R., Dávalos, A., Cerrato, F., Ortega, H., Teruel, J.L., Lucas, M.F., Gómez-Coronado, D., Ortuño, J., & Lasunción, M.A. (2006). Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84, 252-262.
- Chen, G., Shi, J., Hu, Z., & Hang, C. (2008). Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: a potential neuroprotective mechanism of N-acetylcysteine. *Mediators of Inflammation*, 716458.
- Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30, 271-281.
- Corcoran, M.P., McKay, D.L., & Blumberg, J.B. (2012) Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 31, 176-189.
- Dani, C., Oliboni, L.S., Pasquali, M.A.B., Oliveira, M.R., Umezu, F.M., Salvador, M., Moreira, J.C.F., Henriques, J.A.P. (2008). Intake of purple grape juice as a hepatoprotective agent in Wistar rats. *Journal of Medicinal Food*, 11, 127-132.
- Dani, C., Oliboni, L., Agostini, F., Funchal, C., Serafini, L., Henriques, J., & Salvador, M. (2010). Phenolic content of grapevine leaves (*Vitis labrusca* var. Bordo) and its neuroprotective effect against peroxide damage. *Toxicology In Vitro*, 24, 148-153.
- Della, Valle, E., Cacciatore, F., Farinaro, E., Salvatore, F., Marcantonio, R., Stranges, S., & Trevisan, M. (2017). The Mediterranean Diet in the Prevention of Degenerative Chronic Diseases. *Superfood and Functional Food Naofumi Shiomi and Viduranga Waisundara*,
- Dey, A., & Lakshmanan, J. (2013). The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver. *Food and Function*, 4, 1148-84.
- Do Carmo, M.A.V., Pressete, C.G., Marques, M.J., Granato, D., & Azevedo, L. (2018). Polyphenols as potential antiproliferative agents: Scientific trends. *Current Opinion in Food Science*, 24, 26-35.
- Dohadwala, M.M., & Vita, J.A. (2009). Grapes and cardiovascular disease. *Journal of Nutrition*, 139, 1788S-93S.
- Duthie, G.G., Gardner, P.T., & Kyle, J.A.M. (2003). Plant polyphenols: Are they the new magic bullet? *Proceedings of the Nutrition Society*, 62, 599-603.
- Escher, G.B., Santos, J.S., Rosso, N.D., Marques, M.B., Azevedo, L., do Carmo, M.A.V., & Granato, D. (2018). Chemical study, antioxidant, anti-hypertensive and cytotoxic/cytoprotective activities of *Centaurea cyanus* L. petals aqueous extract. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 439-453.
- Felicio, J., Santos, R.d.S., & Gonçalves, E., (2001). Chemical constituents from *Vitis vinifera* (Vitaceae). *Arquivos de biologia e tecnologia*, 68, 47-50.
- Fernandes, F., Ramalhosa, E., Pires, P., Verdial, J., Valentao, P., Andrade, P., & Pereira, J. A. (2013). *Vitis vinifera* leaves towards bioactivity. *Industrial Crops and Products*, 43, 434-440.

- Fraga, C.G., Galleano, M., Verstraeten, S.V., & Oteiza, P.I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular Aspects of Medicine*, 31, 435-45.
- Gasparetto, M., & Guariso, G. (2013). Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterology Research and Practice*, 4, 829040.
- Georgiev, V., Ananga, A., & Tsoleva, V. (2014). Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*, 6, 391-415.
- Giovinazzo, G. & Grieco, F. (2015). Functional properties of grape and wine polyphenols. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70, 454-62.
- Goupy, P., Dufour, C., Loonis, M., & Dangles, O. (2003). Quantitative kinetic analysis of hydrogen transfer reactions from dietary polyphenols to the DPPH radical. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 615-22.
- Granato, D., Barba, F.J., Kovačević, D.B., Lorenzo, J.M., Cruz, A.G., & Putnik, P. (2020). Functional foods: Product development, technological trends, efficacy testing, and safety. *Annual Review of Food Science and Technology*, 11, 93-118.
- Granato, D., Nunes, D.S., & Barba, F.J. (2017). An integrated strategy between food chemistry, biology, nutrition, pharmacology, and statistics in the development of functional foods: A proposal. *Trends in Food Science and Technology*, 62, 13-22.
- Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, 27, 1-93.
- Ha, H., Hwang, I.A., Park, J.H., & Lee, H.B. (2008). Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 82, 42-45.
- Handoussa, H., Hanafi, R., Eddiasty, I., El-Gendy, M., El Khatib, A., Linscheid, M., & Ayoub, N. (2013). Anti-inflammatory and cytotoxic activities of dietary phenolics isolated from *Corchorus olitorius* and *Vitis vinifera*. *Journal of Functional Foods*, 5, 1204-1216.
- Hansen, A.S., Marckmann, P., Dragsted, L.O., Finné Nielsen, I.L., Nielsen, S.E., & Grønbaek, M. (2005). Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59, 449-55.
- Jaradat, N.A. (2005). Medical plants utilized in Palestinian folk medicine for treatment of diabetes mellitus and cardiac diseases. *J Al-Aqsa University*, 9, 1-28.
- Kang, N.J., Shin, S.H., Lee, H.J., & Lee, K.W. (2011). Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis. *Pharmacology and Therapeutics*, 130, 310-324.
- Karaman, S., & Özcan, T. (2018). Fonksiyonel süt ürünlerinin geliştirilmesinde nutrasötik bileşenler. *Gıda ve Yem Bilimi –Teknolojisi*, 20, 30-45.
- Kashihara, N., Haruna, Y., Kondeti, V.K., & Kanwar, Y.S. (2010). Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Current Medicinal Chemistry*, 17, 4256-4269.
- Katalinic, V., Generalic, I., Skroza, D., Ljubenkovic, I., Teskera A., Konta, I., & Boban, M. (2009). Insight in the phenolic composition and antioxidative properties of *Vitis vinifera* leaves extracts. *Croat. Journal of Food Science and Technology*, 1, 7-15.

- Kayikcioglu, S., & Arikan, U., (2020). An overlook to world wine industry. *PressAcademia Procedia*, 11, 219-223.
- Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W., & Kang, S.S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of Pharmacological Sciences*, 96, 229-245.
- Kong, J.M., Chia, L.S., Goh, N.K., Chia, T.F., & Brouillard, R. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 64, 923-933.
- Lacerda, Dd.S., Santos, C.F., Oliveira, A.S., Zimmermann, R., Schneider, R., Agostini, F., Dani, C., Funchal, C., & Gomez, R. (2014). Antioxidant and hepatoprotective effects of an organic grapevine leaf (*Vitis labrusca* L.) extract in diabetic rats. *Royal Society of Chemistry*, 4, 52611-52619.
- Laslett, L.J., Alagona, P., Clark, B.A., Drozda, J.P., Saldivar, F., & Wilson, S.R., Poe, C., & Hart, M. (2012). The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, 1- 49.
- Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspectives in Biology*, 1, a001651.
- Liakopoulos, G., Nikolopoulos, D., Klouvatou, A., Vekkos, K.A., Manetas, Y., & Karabourniotis, G. (2006). The photoprotective role of epidermal anthocyanins and surface pubescence in young leaves of grapevine (*Vitis vinifera*). *Annals of Botany*, 98, 257-265.
- Lila, M.A. (2004). Anthocyanins and human health: An in vitro investigative approach. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004, 306-313.
- Lima, A., Pereira, J.A., Baraldi, I., & Malheiro, R. (2017). Cooking impact in color, pigments and volatile composition of grapevine leaves (*Vitis vinifera* L. var. Malvasia Fina and Touriga Franca). *Food Chemistry*, 221, 1197-1205.
- Lippi, G., Franchini, M., Favaloro, E.J., & Targher, G. (2010). Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: Beyond the “French paradox”. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36, 59-70.
- Mansour, R., Ayed, L., Hammami, S., Mighri, Z., Bakhrouf, A., & Mhenni, F. (2011). Dyeing properties and antibacterial activities of the extracts of *Vitis vinifera* L. leaves, Tunisia. *Tunisian Journal of Medicinal Plants and Natural Products*, 6, 126-132.
- Mladenka, P., Zatloukalová, L., Filipický, T., & Hrdina, R. (2010). Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 49, 963-975.
- Monagas, M., Hernández-Ledesma, B., Gómez-Cordovés, C., & Bartolomé, B. (2006). Commercial dietary ingredients from *Vitis vinifera* L. leaves and grape skins: Antioxidant and chemical characterization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 319-27.
- Nassiri-Asl, M., & Hosseinzadeh, H. (2009). Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (grape) and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research*, 23, 1197-1204.

- Oliboni, L.S., Dani, C., Funchal, C., Henriques, J.A., & Salvador, M. (2011). Hepatoprotective, cardioprotective, and renal-protective effects of organic and conventional grapevine leaf extracts (*Vitis labrusca* var. Bordo) on Wistar rat tissues. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 83, 1403-1411.
- Orhan, D.D., Orhan, N., Ergun, E., & Ergun, F. (2007). Hepatoprotective effect of *Vitis vinifera* L. leaves on carbon tetrachloride-induced acute liver damage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 112, 145-151.
- Orhan, N., Aslan, M., Orhan, D.D., Ergun, F., & Yesilada, E. (2006). *In-vivo* assessment of antidiabetic and antioxidant activities of grapevine leaves (*Vitis vinifera*) in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 108, 280-286.
- Pari, L., & Suresh, A. (2008). Effect of grape (*Vitis vinifera* L.) leaf extract on alcohol induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 1627-1634.
- Park, E.J., Bae, J.H., Kim, S.Y., Lim, J.G., Baek, W.K., Kwon, T.K., Suh, S.I., Park, J.W., Lee, I.K., Ashcroft, F.M., & Song, D.K. (2004). Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1. *Biochemical Pharmacology*, 67, 1089-1096.
- Perron, N.R., & Brumaghim, J.L. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 53, 75-100.
- Quiñones, M., Miguel, M., & Aleixandre, A. (2013). Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacological Research*, 68, 125-131.
- Ross, J.A., & Kasum, C.M. (2002). Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annual Review of Nutrition*, 22, 19-34.
- Sangiovanni, E., Di Lorenzo, C., Colombo, E., Colombo, F., Fumagalli, M., Frigerio, G., Restani, P., & Dell'Agli, M. (2015). The effect of *in vitro* gastrointestinal digestion on the anti-inflammatory activity of *Vitis vinifera* L. leaves. *Food Function*, 6, 2453-2463.
- Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 43, 394-405.
- Sarrafcchi, A., Bahmani, M., Shirzad, H., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. *Current Pharmaceutical Design*, 22, 238-46.
- Small, D.M., Coombes, J.S., Bennett, N., Johnson, D.W., & Gobe, G.C. (2012). Oxidative stress, antioxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology Carlton Vic*, 17, 311-321.
- Šukovi'c, D., Kneževi'c, B., Gaši'c, U., Sredojevi'c, M., Ciri'c, I., Todi'c, S., Muti'c, J., & Teši'c, Z. (2020). Phenolic profiles of leaves, grapes and wine of grapevine variety Vranac (*Vitis vinifera* L.) from Montenegro. *Foods*, 9, 1-24.
- Suwannaphet, W., Meeprom, A., Yibchok-Anun, S., & Adisakwattana, S. (2010). Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1853-1857.

- Takayama, F., Nakamoto, K., Kawasaki, H., Mankura, M., Egashira, T., Ueki, K., Hasegawaa, H., Okadab, S., & Mori, A., (2009). Beneficial effects of *Vitis coignetiae* Pulliat leaves on nonalcoholic steatohepatitis in a rat model. *Acta Medica Okayama*, 63, 105-111.
- Teixeira, A., Baenas, N., Dominguez-Perles, R., Barros, A., Rosa, E., Moreno, D.A., & Garcia-Viguera, C. (2014). Natural bioactive compounds from winery by-products as health promoters: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 15638-15678.
- Vivier, M.A., & Pretorius, I.S. (2000). Genetic improvement of grapevine: tailoring grape varieties for the third millennium-A review. *South African Journal of Enology & Viticulture*, 21, 5-26.
- Wang, G., Chen, L., Pan, X., Chen, J., Wang, L., Wang, W., Cheng, R., Wu, F., Feng, X., Yu, Y., Zhang, H., O'Donnell, J.M., & Xu, Y. (2016). The effect of resveratrol on beta amyloid-induced memory impairment involves inhibition of phosphodiesterase-4 related signaling. *Oncotarget*, 7, 17380-17392.
- Widmer, R.J., & Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Global Cardiology Science & Practice*, 2014, 291-308.
- Wong, N.D. (2014). Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, 11, 276-289.
- www.tobb.org.tr. Türkiye odalar ve borsalar birliği.
- Xia, E.Q., Deng, G.F., Guo, Y.J., & Li, H.B. (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 622-646.
- Yang, J., & Xiao, Y.Y. (2013). Grape phytochemicals and associated health benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53, 1202-1225.
- Zamora-Ros, R., Knaze, V., Lujan-Barroso, L., Romieu, I., Scalbert, A., Slimani, N., & Gonzalez, C.A. (2013). Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *British Journal of Nutrition*, 109, 1498-1507.