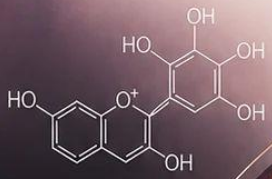
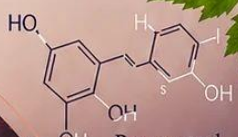
Antioksidanlar ve Kalp-Damar Sağlığı:

Antosiyaninler ve Resveratrolün Rolü



Antosiyaninler



Resveratrol



Antioksidan Etki



Kalp-Damar Koruması



Endotelyal Fonksiyonun Desteklenmesi



Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Azaltılması



Ateroskleroz Riskinin Azaltılması

BİDG

Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL | Prof. Dr. Okan GÜLEL

BİDGE Yayınları

Antioksidanlar ve Kalp-Damar Sağlığı: Antosiyaninler ve Resveratrolün Rolü

Yazarlar: Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL ve Prof. Dr. Okan GÜLEL

ISBN: 978-625-5436-11-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 30.10.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

BÖLÜM 1. ANTİOKSİDANLARIN KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1. Giriş
2. Antioksidanlar
   2.1. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar
   2.2. Enzimatik Antioksidanlar
   2.3. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
   2.4. Doğal Antioksidanlar
   2.5. Sentetik Antioksidanlar
3. Kardiyovasküler Sağlık ve Oksidatif Stres
4. Antioksidanların Kardiyovasküler Korunmadaki Rolü

BÖLÜM 2. ANTOSİYANİNLERİN KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1. Giriş
2. Antosiyaninlerin Genel Özellikleri
3. Antosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri
4. Antosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri
5. Antosiyaninlerin Bulunduğu Gıdalar
6. Antosiyaninlerin Kardiyovasküler Sağlık Üzerindeki Etkileri
7. Antosiyaninlerin Kardiyovasküler Etki Mekanizmaları

BÖLÜM 3. RESVERATROLÜN KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1. Giriş
2. Resveratrolün Genel Özellikleri
3. Resveratrolün Biyosentezi
4. Resveratrolün Doğal Kaynakları
5. Resveratrolün Günlük Alımı ve Yasal Düzenlemeler
6. Resveratrolün Biyolojik Etkileri
7. Resveratrolün Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

SONUÇ

KAYNAKÇA

ÖNSÖZ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu hastalıkların önlenmesine yönelik yaklaşımlar bilimsel araştırmaların öncelikli alanları arasında yer almaktadır. Antioksidanlar; hücresel yapıların korunması, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ve damar fonksiyonlarının desteklenmesi gibi çeşitli biyolojik mekanizmalarda rol oynayabilmektedir. Özellikle meyve, sebze ve diğer bitkisel kaynaklı gıdalarda bulunan doğal antioksidanlar, hem gıda bilimi hem de kardiyovasküler sağlık açısından önem taşımaktadır. Bu kitapta, antioksidanların temel özellikleri ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri bilimsel bulgular ışığında ele alınmaktadır. Bu kapsamda, antioksidanların kardiyovasküler korunmadaki potansiyel rollerinin, mevcut bilimsel kanıtlar çerçevesinde bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Bu eserin; sağlık bilimleri alanında öğrenim gören öğrencilere, akademisyenlere ve araştırmacılara, gıda bilimi alanında çalışanlara yararlı bir kaynak olmasını temenni ediyoruz. Bilimsel bilginin gelişimine katkıda bulunması ve bu alanda yürütülecek yeni araştırmalara ışık tutmasını dileriz.

Bu kitabı sevgili kızımız Alya GÜLEL'e armağan ediyor, onun da gelecekte bilime gönül veren, insanlığa katkı sağlayan bir bilim insanı olmasını diliyoruz.

Prof. GÖKNUR TERZİ GÜLEL [1]

Prof. Dr. OKAN GÜLEL [2]

[1] Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Samsun, Orcid: 0000-0001-9368-5595

[2] Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Orcid: 0000-0002-7932-6227

YAZARLAR HAKKINDA BİLGİ

Prof. GÖKNUR TERZİ GÜLEL Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalında öğretim üyesidir. 1998 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun olmuş, 2003 yılında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde doktora eğitimini tamamlamıştır. 2010 yılında İspanya'daki Santiago de Compostela Üniversitesi'nde üç ay süreyle, mikroorganizmaların fenotipik ve genotipik karakterizasyonu konusunda araştırmacı olarak çalışmıştır. 2017 yılında profesör unvanını almış olup Veteriner Besin Hijyeni ve Teknolojisi alanında akademik çalışmalarını sürdürmektedir.

Prof. Dr. Okan GÜLEL, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında öğretim üyesidir. 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)'nden mezun olmuş, 2003 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Cleveland Clinic'te altı ay süreyle araştırmacı doktor olarak görev yapmıştır. 2018 yılında profesör unvanını almış olup kardiyoloji alanında akademik ve klinik çalışmalarını sürdürmektedir.

BÖLÜM 1

ANTİOKSİDANLARIN KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1. Giriş

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları kapasitesi arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucunda ortaya çıkan biyolojik bir durumdur (Preiser, 2011). Reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif azot türleri (RAT) ve diğer serbest radikal türlerinin hücre içinde aşırı birikmesi, antioksidan savunma sistemleri tarafından yeterince etkisizleştirilememesi sonucu vücutta çeşitli hastalıkların şekillenmesine neden olabilmektedir (Reddy, 2023). Reaktif oksijen türleri, mitokondrilerde enerji üretimi dâhil olmak üzere hücrelerin normal işlevlerini sürdürebilmesi için gereklidir.

Oksidatif stresin artması, hücresel yapılarda hasara neden olmakta ve dokuların bütünlüğünü bozabilmektedir. Uzun süreli oksidatif stres; kanser, romatoid artrit, diyabet, obezite, diyabetik nefropati, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün bozukluklar gibi kronik hastalıkların oluşumu, ayrıca yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (Reddy, 2023; Goodarzi & ark., 2018).

Beslenme, vücuttaki oksidatif dengenin korunmasında önemli bir role sahiptir. Yetersiz veya aşırı besin tüketimi, oksidatif homeostazın bozulmasına, çeşitli moleküler sinyal yolaklarının etkilenmesine ve farklı dokuların metabolik durumunda değişikliklere neden olabilir (Saha & ark., 2017). Beslenmeye bağlı oksidatif stres, oksidan yükün artması veya prooksidan süreçleri sınırlandıran besin ögelerinin yetersiz alınması sonucunda redoks dengesinin bozulmasına neden olabilmektedir. Özellikle E ve C vitaminleri, karotenoidler, polifenoller ve selenyum gibi antioksidan savunmayla ilişkili besin bileşenlerinin yetersiz alınması ya da biyoyararlanımlarının azalması, antioksidan savunma ağının etkinliğini zayıflatmaktadır (Sies & ark., 2015).

Oksidatif stresin önlenmesinde antioksidanlar, hücresel canlılığın, redoks dengesinin (homeostazın) ve doku bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynamaktadır. Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hâle getirerek ve oksidatif zincir reaksiyonlarını sınırlandırarak hücresel bileşenlerin korunmasına ve oksidatif dengenin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Preiser, 2011).

2. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hâle getirerek bunların neden olduğu hasarı önleyen veya azaltan maddelerdir. Bu bileşikler, biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce oksidanları nötralize ederek, zincirleme reaksiyonları sonlandırarak

veya oksijenin yüksek reaktiviteye sahip ürünlere dönüşmesini engelleyerek oksidatif hasarın olumsuz etkilerini önemli ölçüde azaltırlar (Halliwell, 1996; Ratman & ark., 2006). Antioksidanlar vücutta sentezlenme veya dışarıdan alınma durumlarına göre; endojen ve eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar vücutta doğal olarak sentezlenirler. Bunlar; enzimleri (süperoksit dizmutaz, katalaz vb), düşük molekül ağırlıklı bileşikleri ve enzim kofaktörlerini kapsamaktadır (Łepecka & Kołożyn-Krajewska, 2025). Eksojen antioksidanlar ise besinler aracılığıyla dışarıdan alınmaktadır. Diyetle alınan bu antioksidanlar arasında vitaminler, iz elementler, karotenoidler, polifenoller, fenolik asitler, organosülfür bileşikler yer almaktadır (Ratman & ark., 2006; Lobo & ark., 2010).

2.2. Enzimatik Antioksidanlar

Antioksidanlar işlevsel özelliklerine göre; enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Enzimatik antioksidanlar, serbest radikalleri parçalayarak veya etkisiz hâle getirerek bunların zararlı etkilerini sınırlar. Bu süreçte bazı serbest radikaller hidrojen peroksite dönüştürülür; oluşan hidrojen peroksit ise katalaz enzimi tarafından, uygun kofaktörlerin varlığında gerçekleşen ardışık reaksiyonlarla su ve oksijene ayrıştırılır (Łepecka & Kołożyn-Krajewska, 2025).

Enzimatik antioksidanlar; oksidatif stres sırasında reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan etkisiz hâle getirerek veya daha az reaktif bileşiklere dönüştürerek hücresel yapıların ve organellerin oksidatif hasara karşı korunmasında rol oynar. Bu grupta süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), peroksidaz (POX), glutatyon peroksidaz (GPX), askorbat peroksidaz (APX),

guaiakol peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), alternatif oksidaz (AOX), polifenol oksidaz (PPO), dehidroaskorbat redüktaz (DHAR), monodehidroaskorbat redüktaz (MDHAR) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi enzimler bulunmaktadır. Ayrıca tiyoredoksin (Trx), peroksiredoksin (PRX) ve glutaredoksin (GRX) sistemleri de enzimatik antioksidan savunmaya katkıda bulunur. (Rao & ark., 2025; Jeeva & ark., 2015) (Tablo 1).

2.3. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar serbest radikallerin rol aldığı reaksiyonları baskılayarak oksidatif hasarın önlenmesine katkıda bulunurlar (Łepecka & Kołożyn-Krajewska, 2025).

Bu grupta askorbik asit (C vitamini), glutatyon, α-tokoferol (E vitamini), karotenoidler, flavonoidler, antosiyaninler, fenolik bileşikler ve prolin gibi çeşitli bileşikler yer almaktadır. Glutatyon, glutatyon peroksidaz ve glutatyon S-transferaz gibi enzimlerle ilişkili reaksiyonlarda görev alarak hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin uzaklaştırılmasına katkı sağlar. Askorbik asit, askorbat peroksidazın işlevini destekler ve E vitamininin yenilenmesinde rol oynar. Polifenoller, bitkisel kaynaklı antioksidan bileşiklerin önemli bir grubunu oluşturur. Fenolik asitler ve flavonoidler, fenolik hidroksil grupları aracılığıyla serbest radikallere elektron veya hidrojen aktarabilir ve böylece radikal zincir reaksiyonlarının sınırlandırılmasına katkıda bulunabilir. Kuersetin ve kateşinler, flavonoidlerin öne çıkan örnekleri arasında yer alır.

Karotenoidler ise fotosentetik sistemleri oksidatif hasara karşı korur. Bitkilerde prolin, glisin betain ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi bileşikler de çevresel stres koşullarında birikerek ozmotik dengenin korunmasına, hücresel yapıların desteklenmesine ve stres toleransının artırılmasına katkıda bulunur (Rao & *ark.,* 2025; Caferri & *ark.,* 2022; Rai & *ark.,* 2023) (Tablo 2).

Tablo 1. Enzimatik antioksidanların sınıflandırılması ve temel işlevleri

Antioksidan	Kısaltma	Temel işlevi
Süperoksit dismutaz	SOD	Süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürür.
Katalaz	CAT	Hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalar.
Glutatyon peroksidaz	GPx/GPX	Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesini sağlar.
Askorbat peroksidaz	APX	Askorbik asit aracılığıyla hidrojen peroksitin uzaklaştırılmasını sağlar.
Peroksidaz	POX	Peroksitlerin indirgenmesinde ve oksidatif süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar.
Glutatyon redüktaz	GR	Oksitlenmiş glutatyonu (GSSG), indirgenmiş glutatyon (GSH) hâline dönüştürür.
Glutatyon S-transferaz	GST	Glutatyon aracılı konjugasyon ve hücresel detoksifikasyon süreçlerine katkıda bulunur.
Dehidroaskorbat redüktaz	DHAR	Dehidroaskorbatın askorbik aside dönüştürülmesini sağlar.
Monodehidroaskorbat redüktaz	MDHAR	Monodehidroaskorbatın askorbik aside yeniden dönüştürülmesine katkıda bulunur.
Peroksiredoksin	PRX	Hidrojen peroksit ve diğer peroksitlerin indirgenmesinde görev alır.
Tiyoredoksin sistemi	Trx	Proteinlerin redoks durumunun düzenlenmesine katkıda bulunur.
Glutaredoksin sistemi	GRX	Glutatyonla ilişkili protein redoks düzenlenmesinde rol oynar.

Kaynak: Lobo & ark., 2010; Ratnam & ark., 2006; Rao & ark., 2025.

Tablo 2. Enzimatik olmayan antioksidanların sınıflandırılması ve temel işlevleri

Antioksidan	Kısaltma	Temel işlevi
C vitamini	Askorbik asit	Serbest radikallerin etkisizleştirilmesine ve diğer antioksidanların yenilenmesine katkıda bulunur.
E vitamini	α-tokoferol	Hücre zarlarındaki lipidlerin oksidasyonunu sınırlandırır.
Karotenoidler	β-karoten, likopen, lutein, zeaksantin	Singlet oksijenin etkisizleştirilmesine ve oksidatif hasarın sınırlandırılmasına katkıda bulunur.
Polifenoller	Fenolik asitler, flavonoidler	Serbest radikallerle reaksiyona girerek antioksidan savunmayı destekler.
Flavonoidler	Kuersetin, kateşinler	Radikallerin etkisizleştirilmesine ve redoks dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunur.
Antosiyaninler	Siyanidin, delfinidin türevleri	Antioksidan kapasiteye katkıda bulunur ve oksidatif süreçleri sınırlandırabilir.
Glutatyon	GSH	Hücresel redoks dengesinin korunmasına ve peroksitlerin uzaklaştırılmasına katkıda bulunur.
Ubikinol	Koenzim Q'nun indirgenmiş formu	Hücresel redoks reaksiyonlarında görev alır ve lipid oksidasyonunun sınırlandırılmasına katkıda bulunur.
Organosülfür bileşikleri	Kükürt içeren bitkisel bileşikler	Antioksidan savunma ve hücresel koruma mekanizmalarını destekleyebilir.
Prolin	—	Özellikle bitkilerde ozmotik uyum ve stres toleransına katkıda bulunur.
Glisin betain	GB	Bitkilerde ozmotik dengenin ve hücresel yapıların korunmasına yardımcı olur.
Gama-aminobütirik asit	GABA	Bitkilerde stres yanıtının, redoks dengesinin ve ozmotik uyumun düzenlenmesinde rol oynar.

Kaynak: Lobo & *ark.,* 2010; Ratnam & *ark.,* 2006; Rao & *ark.,* 2025.

2.4. Doğal Antioksidanlar

Antioksidanlar, kaynaklarına göre doğal ve sentetik antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Doğal antioksidanlar, canlı organizmalar tarafından üretilen bileşiklerdir. Bu bileşikler, vücutta aşırı miktarda oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisiz hâle getirilmesine katkıda bulunurlar. Doğal antioksidanların büyük bir bölümü meyveler, sebzeler, bitkiler ve baharatlar gibi bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir. Bu kaynaklar özellikle fenolik bileşikler, vitaminler ve karotenoidler bakımından zengindir. Doğal antioksidanların kalitesi ve antioksidan aktivitesi elde edildiği kaynağın niteliğine, uygulanan işlemlere ve kullanılan ekstraksiyon teknolojisine bağlı olarak değişebilir (Łepecka & Kołożyn-Krajewska, 2025).

Böğürtlen, çilek, yaban mersini, siyah frenk üzümü, ceviz ve nar gibi meyveler yüksek antioksidan aktiviteye sahip bileşikler içerir. Kekik, mercanköşk ve biberiye gibi bitkilerden elde edilen uçucu yağlar ile kateşinler, tanenler ve diğer flavonoidleri içeren çay ekstraktları da doğal antioksidan kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Elma posası polifenoller; üzüm posası antosiyaninler, kateşinler ve fenolik asitler; domates posası likopen ve diğer karotenoidler; zeytin posası ise fenolik bileşikler bakımından zengindir. Nar suyu polifenoller başta olmak üzere biyoaktif bileşiklerin elde edilmesinde kullanılmaktadır. Limon, portakal ve greyfurt kabuğu fenolik bileşikler, β-karoten ve C vitamini bakımından zengin olabildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, domates kabuklarının likopen, askorbik asit ve fenolik bileşikler bakımından domates etli kısmından daha zengin olduğu belirtilmiştir (Lourenço & ark., 2019) (Tablo 3).

Tablo 3. Doğal antioksidanlar, kaynakları ve kullanım alanları

Antioksidan	Kaynağı	Kullanım alanları	Kaynak
Askorbik asit (C vitamini)	Turunçgiller, üzümsü meyveler	Meyve suları, meyveler, et ürünleri	Gallo (2026); Szeto & ark. (2002)
Tokoferoller (E vitamini)	Bitkisel yağlar, sert kabuklu yemişler	Yağlar, margarin, atıştırmalık ürünler	Gallo (2026); Zhang & ark. (2022)
Biberiye ekstraktı	Biberiye yaprakları	Et ürünleri, yağlar, işlenmiş gıdalar	Gallo (2026)
Karotenoidler	Havuç, domates	Süt ürünleri, içecekler, yağlar	Gallo (2026)
Polifenoller	Elma, üzüm, nar, çay, baharatlar, zeytin, kiraz	Fonksiyonel gıdalar, içecekler	Gallo (2026); Coşkun & ark. (2025)
Sitrik asit	Turunçgiller	Alkolsüz içecekler, konserve gıdalar	Gallo (2026)
Likopen	Domates, pembe greyfurt, papaya, pembe guava, kuşburnu, kayısı ve karpuz	Domates ürünleri, soslar, et ürünleri ve fonksiyonel gıdalar	Khan & ark. (2021); Li & Yu (2023)
Lutein ve zeaksantin	Yeşil yapraklı sebzelerde (kara lahana, ıspanak, brokoli, bezelye ve marul) ve yumurta sarısı	Fonksiyonel gıdalar ve zenginleştirilmiş ürünler	Abdel-Aal & ark. (2013)
Antosiyaninler	Yaban mersini, böğürtlen, çilek, ahududu, mor lahana, nar, üzüm, patlıcan kabuğu,	Meyve ve sebze ürünleri, içecekler ve doğal renklendiriciler	Liu & ark. (2021); Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021)

Resveratrol	Üzüm kabuğu, üzüm posası, yer fıstığı, bitkisel çaylar	Fonksiyonel gıdalar ve biyoaktif bileşen içeren ürünler	Balanov & ark. (2021) Berman & ark. (2017)
Kuersetin	Soğan, elma kabuğu, kara lahana, brokoli, yeşil çay ve siyah çay	Bitkisel ekstraktlar ve fonksiyonel gıdalar	Cho & ark. (2025)
Klorojenik asit	Patlıcan, patates, kahve	İçecekler ve bitkisel ekstrakt içeren ürünler	Brewer (2011); Lu & ark. (2000)
Kateşinler	Yeşil çay, siyah çay, kakao, çikolata	İçecekler, kakao ürünleri ve fonksiyonel gıdalar	Liang et al. (2024); Nain & ark. (2022)
Ellagitanninler	Nar, ahududu, böğürtlen, çilek	Meyve ekstraktları ve fonksiyonel gıda geliştirme	Banc & ark. (2023)
Allisin	Sarımsak, soğan	Soslar, çeşniler ve bitkisel ekstraktlar	Brewer (2011); Prasad & ark. (1995)
Rosmarinik asit ve karnosik asit	Biberiye, adaçayı	Et ve et ürünleri, bitkisel yağlar ve yağ içeren işlenmiş gıdalar	Brewer (2011); Lourenço & ark. (2019)

2.5. Sentetik Antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar doğada doğal olarak bulunmayan ve kimyasal sentez yoluyla elde edilen bileşiklerdir. Bu bileşikler, lipit oksidasyonunu önlemek veya yavaşlatmak amacıyla gıdalara koruyucu katkı maddeleri olarak eklenir. Sentetik antioksidanlar, düşük maliyetli ve etkili olmaları nedeniyle gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ambalajlı gıdaların tazeliğinin korunması, raf ömrünün uzatılması ve ürünlerin tüketici

açısından çekici görünümünün sürdürülmesi amacıyla bu bileşiklerin kullanımına ilgi artmıştır. Sentetik antioksidanların başlıca avantajları, düşük konsantrasyonlarda etkili olmaları, ısıl işlem ve üretim koşullarında belirli ölçüde kararlılık göstermeleri, ekonomik olmaları ve uzun süre depolanabilmeleridir. Gıda, kozmetik ve hayvan yemi endüstrilerinde yağların oksidatif acılaşmasını önlemek, ürünlerin raf ömrünü uzatmak ve tat ile renk özelliklerini korumak amacıyla kullanılan sentetik antioksidanlar arasında bütillenmiş hidroksianisol (BHA, E320), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT, E321) ve tersiyer bütilhidrokinon (TBHQ, E319) bulunmaktadır (Gallo, 2026) (Tablo 4).

Tablo 4. Sentetik antioksidanlar ve kullanım alanları

Antioksidan	E kodu	Gıdalardaki kullanım alanları
Bütillenmiş hidroksianisol (BHA)	E320	Tahıl ürünleri, fırıncılık ürünleri, yağlar
Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)	E321	Atıştırmalık ürünler, yağlar, ambalajlama uygulamaları
Tersiyer bütilhidrokinon (TBHQ)	E319	Kızartma yağları, hızlı tüketim gıdaları
Propil gallat (PG)	E310	Et ürünleri, çorbalar

Kaynak: Gallo, 2026.

3. Kardiyovasküler Sağlık ve Oksidatif Stres

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve kan damarlarını etkileyen hastalıkların genelini ifade eden geniş bir hastalık grubudur. Bu kapsamda iskemik kalp hastalığı (koroner arter hastalığı), serebrovasküler hastalıklar, hipertansif kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatiler gibi farklı klinik tablolar yer almaktadır. KVH'nin patofizyolojisinde başta ateroskleroz olmak üzere damar yapısı ve fonksiyonunu bozan çeşitli süreçler rol oynamaktadır. Kardiyovasküler

hastalıklar, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KVH nedeniyle her yıl 20,5 milyon kişinin öldüğü bildirilmektedir (Singh & ark., 2026; Mirmiran & ark., 2022).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) başta olmak üzere serbest radikallerin üretiminin artarak damar endotelinde birikmesiyle endotelyal disfonksiyona yol açar ve böylece aterosklerozun temel patofizyolojik sürecini tetikler.Hücresel düzeyde dengenin bozulmasıyla oluşan bu süreç DNA, protein ve lipit yapılarında hasara yol açarak birçok kronik hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır (Halliwell, 1996; Violi & ark., 2005). Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gibi hastalıklarda reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına yol açarak kalp kası hücrelerinde hasara ve hücre ölümüne neden olmaktadır (Chistiakov & ark., 2018; Yang & ark., 2022). Ayrıca oksidatif hasar, inflamatuar süreçleri tetikleyerek damar sertliği ve endotel disfonksiyonunun gelişimini hızlandırmaktadır (Madamanchi & Runge, 2007; Chen & Zweier, 2014).

4. Antioksidanların Kardiyovasküler Korunmadaki Rolü

Antioksidan savunmanın zayıf olduğu bireylerde oksidatif stresin yüksek olduğu ve bu durumun da kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bildirilmektedir (Lobo & ark., 2010). Bu nedenle, antioksidan yönünden zengin bir beslenme modeli, oksidatif hasarı azaltarak kalp sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Antioksidanlar, özellikle taze meyve ve sebzeler, tam tahıllar, baklagiller, kuruyemişler, zeytinyağı, yeşil çay ve kırmızı şarap gibi bitkisel ağırlıklı gıdalarda bol miktarda bulunur (Middleton & ark., 2000). C vitamini narenciye, çilek, brokoli ve

kivi gibi besinlerde yüksek düzeyde yer alırken; E vitamini ayçiçek yağı, badem, fındık ve ıspanakta bulunur (Lobo & ark., 2010). Polifenoller açısından zengin gıdalar arasında ise üzüm, yaban mersini, kakao ve yeşil çay öne çıkar (Middleton & ark., 2000). Bu doğal bileşikler yalnızca serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemekle kalmaz, aynı zamanda anti-inflamatuar etkileri sayesinde kalp-damar sistemi üzerinde koruyucu bir etki oluşturur (Violi & ark., 2005).

Yapılan pek çok çalışmada antioksidan bakımından zengin beslenmenin kalp hastalıkları riskini azalttığını ortaya konmuştur. Yapılan PREDIMED çalışmasında, Akdeniz diyetiyle birlikte zeytinyağı ve kuruyemiş gibi antioksidan kaynaklarının tüketiminin, kardiyovasküler hastalıkların insidansıda anlamlı bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Estruch & ark., 2013). Benzer şekilde, flavonoid alımının artması ile endotel fonksiyonunun iyileşerek arteriyel sertliğin azaldığı ve inflamasyonun baskılandığı bildirilmiştir (Hertog & ark., 1993). Ayrıca, C vitamini ve E vitamini takviyelerinin oksidatif hasarı azaltarak LDL kolesterol oksidasyonunu engellediği ve böylece ateroskleroz riskini düşürdüğü bildirilmiştir (Lonn & ark., 2005). Yeşil çayda bulunan kateşinlerin ise, antioksidan özellikleri sayesinde kan basıncını düzenleme ve damar fonksiyonlarını iyileştirmede rol oynadığı bildirilmiştir (Chacko & ark., 2010).

Diyetle E vitamini alımı ile KVH riski arasında ters yönlü bir ilişki bildirilmiştir. Mirmiran & ark., (2022) tarafında yapılan çalışmada E vitamini alımı arttıkça kardiyovasküler hastalık riskinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. En yüksek E vitamini alım grubunda, en düşük alım grubuna kıyasla kardiyovasküler hastalık riski yaklaşık %43 daha düşük bulunmuştur (HR = 0,57; p eğilim = 0,03). Buna karşılık, A vitamini, C vitamini ve çinko alımı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Karotenoidler, bitkiler, algler, mantarlar ve bazı bakteriler tarafından sentezlenen, yağda çözünen doğal pigmentlerdir. Kimyasal yapılarına göre karotenler ve ksantofiller olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Likopen, α-karoten ve β-karoten karotenler grubunda yer alırken lutein, zeaksantin ve β-kriptoksantin ksantofiller arasında bulunmaktadır. Karotenoidler başlıca havuç, balkabağı, ıspanak, domates ve karpuz gibi sebze ve meyvelerde bulunmaktadır (Voutilainen ve ark., 2006; Sumalla-Cano & ark., 2024).

Karotenoidlerin, antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler sağlığın korunmasına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyonun aterosklerozun gelişiminde etkili olması, karotenoidlerin kalp-damar sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini önemli kılmaktadır. Sumalla-Cano &.ark., (2024) tarafından karotenoidlerin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki rolünü değerlendirmesi amacıyla yapılan sistematik derlemeye toplam 38 çalışma dâhil edilmiştir. Bu çalışmaların 17'si karotenoid düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi, 9'u karotenoid takviyelerinin etkilerini, 12'si ise karotenoid bakımından zengin besinlerin tüketimini artırmaya yönelik beslenme uygulamalarını incelemiştir. Bulgular, yüksek serum karotenoid düzeylerinin daha düşük kardiyovasküler risk faktörleri ve inflamasyon belirteçleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, karotenoidlerden zengin besinlerin tüketiminin takviye kullanımına kıyasla daha yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Likopen, karotenoidler grubunda yer alan, domates ve domates ürünlerine karakteristik kırmızı rengini veren, yağda çözünen bir antioksidandır. Başlıca besinsel kaynakları domates, domates salçası, domates suyu ve domates soslarının yanı sıra karpuz, pembe greyfurt, ve papayadır (Khan & ark., 2021). Likopenin kardiyovasküler sağlık üzerindeki olası etkileri,

antioksidan özellikleri aracılığıyla oksidatif stresin azaltılması ve lipoprotein oksidasyonunun sınırlandırılması gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir. Cheng & ark. (2019) tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizinde, likopen tüketimi veya serum likopen düzeyi yüksek olan bireylerde inme riskinin %26, kardiyovasküler hastalık riskinin ise %14 daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, serum likopen düzeyi yüksek olan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin %37 daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, likopen ile miyokard enfarktüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Öte yandan, likopenin kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkilerini inceleyen Tierney & ark. (2020) sistematik derleme ve meta-analizinde, likopen alımının sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir.

Flavonoidler, bitkisel besinlerde bulunan ve polifenoller grubunda yer alan biyoaktif bileşiklerdir. Kimyasal yapılarına göre flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavan-3-oller, izoflavonlar ve antosiyaninler olmak üzere altı temel grupta incelenirler. Çay, kakao, elma, üzüm, turunçgiller, soğan, maydanoz, soya fasulyesi ve yaban mersini gibi besinler flavonoidlerin başlıca kaynaklarıdır. Flavonoidler, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra hücresel sinyal yolakları üzerindeki etkileriyle de dikkat çekmektedir (Mozaffarian & Wu, 2018; Panche & ark., 2016).

Lagou & ark. (2025), flavan-3-ol bakımından zengin besinlerin kan basıncı ve damar endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla 5.205 katılımcıyı ve 145 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Bulgular, flavan-3-ol içeren besinlerin uzun süreli ve tekrarlayan tüketiminin sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma sağladığını göstermiştir. Sistolik kan basıncında

ortalama 2,8 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 2,0 mmHg azalma saptanmıştır. Ayrıca, damar endotel fonksiyonunun göstergelerinden biri olan akıma bağlı dilatasyonda hem tek seferlik hem de tekrarlayan tüketim sonrasında iyileşme gözlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmalar arasında belirgin farklılıklar bulunması nedeniyle kanıtların gücü orta düzeyde değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, flavan-3-ol bakımından zengin besinlerin kan basıncının düzenlenmesini ve damar fonksiyonlarının korunmasını destekleyebileceğine işaret etmektedir. Grijalva-Guiza & ark. (2023) flavonoid tüketiminin ateroskleroz açısından risk taşıyan bireylerde kan basıncı ve kolesterol düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla sistematik derleme ve meta-analiz gerçekleştirmiştir. Meta-analiz sonuçları, flavonoid müdahaleleri ile plasebo arasında kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını, buna karşılık total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar, flavonoid tüketiminin bu lipid parametrelerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini belirtmekle birlikte, farklı flavonoid türlerinin etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır.

Antosiyaninler, flavonoidlerin bir alt grubunu oluşturan ve bitkilere kırmızı, mor ve mavi renklerini veren suda çözünebilen doğal pigmentlerdir. Başlıca besinsel kaynakları yaban mersini, böğürtlen, ahududu, kiraz, siyah üzüm, vişne, kırmızı lahana ve mor patlıcan gibi meyve ve sebzelerdir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle öne çıkan antosiyaninlerin, oksidatif stresin azaltılması ve damar endotel fonksiyonunun desteklenmesi yoluyla kardiyovasküler sağlığın korunmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle damarların genişleme kapasitesi ve damar sertliği üzerindeki olası etkileri, antosiyaninlerin kalp-damar sağlığı açısından önemini ortaya

koymaktadır (Wallace & ark., 2016; Sandoval-Ramírez & ark., 2022).

Resveratrol, üzüm kabuğu, yaban mersini, yer fıstığı ve bazı bitkilerde bulunan, polifenoller grubunda yer alan doğal bir bileşiktir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde oksidatif stresin azaltılması, damar endotel fonksiyonunun desteklenmesi ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayan süreçlerin düzenlenmesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Zordoky & ark. (2015), resveratrolün hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklardaki potansiyel etkilerini değerlendirmiştir. Deneysel çalışmalar, resveratrolün SIRT1 ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) gibi hücresel sinyal yolakları ile endojen antioksidan savunma sistemlerini etkileyerek kardiyovasküler korumaya katkıda bulunabileceği bildirmektedir.

Koenzim Q10 (CoQ10), vücutta doğal olarak sentezlenen, mitokondrilerde enerji üretiminde görev alan ve antioksidan özellik gösteren bir bileşiktir. Özellikle indirgenmiş formu olan ubikinol, hücre zarlarında ve dolaşımdaki lipoproteinlerde lipid peroksidasyonunu azaltarak hücrelerin oksidatif hasara karşı korunmasına katkıda bulunur. CoQ10'un bu özellikleri, kardiyovasküler sağlık açısından önem taşımaktadır. CoQ10 takviyesinin bazı klinik çalışmalarda kalp kasılma fonksiyonu ve damar endoteli işlevinde iyileşmelerle ilişkili olduğunu bildirmiştir. (Littarru &. Tiano, 2007),

Karimi & ark. (2025) CoQ10 takviyesinin kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla 45 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Bulgular, CoQ10 takviyesinin sistolik kan basıncını ortalama 3,44 mmHg anlamlı düzeyde düşürdüğü buna karşılık, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmadığını göstermiştir. Alt grup

analizlerinde, günlük 200 mg'ın altındaki dozların ve sekiz haftadan uzun müdahalelerin sistolik kan basıncında daha belirgin düşüşlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Xu & ark. (2024), kalp yetmezliği olan bireylerde yürütülen 33 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Buna göre koenzim Q10 kullanımının tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde yaklaşık %36, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde ise yaklaşık %50 azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Kaynakça

Abdel-Aal, E. S. M., Akhtar, H., Zaheer, K., & Ali, R. (2013). Dietary sources of lutein and zeaxanthin carotenoids and their role in eye health. Nutrients, 5(4), 1169–1185.

Balanov, P. E., Smotraeva, I. V., Abdullaeva, M. S., Volkova, D. A., & Ivanchenko, O. B. (2021). Study on resveratrol content in grapes and wine products. In E3S Web of Conferences (Vol. 247, p. 01063). EDP Sciences.

Banc, R., Rusu, M. E., Filip, L., & Popa, D. S. (2023). The impact of ellagitannins and their metabolites through gut microbiome on the gut health and brain wellness within the gut–brain axis. Foods, 12(2), 270.

Berman, A. Y., Motechin, R. A., Wiesenfeld, M. Y., & Holz, M. K. (2017). The therapeutic potential of resveratrol: A review of clinical trials. NPJ Precision Oncology, 1(1), 35.

Brewer, M. S. (2011). Natural antioxidants: Sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 10(4), 221–247.

Caferri, R., Guardini, Z., Bassi, R., & Dall'Osto, L. (2022). Assessing photoprotective functions of carotenoids in photosynthetic systems of plants and green algae. In Methods in Enzymology (Vol. 674, pp. 53–84). Academic Press.

Chacko, S. M., Thambi, P. T., Kuttan, R., & Nishigaki, I. (2010). Beneficial effects of green tea: A literature review. Chinese Medicine, 5, 13.

Chen, Y. R., & Zweier, J. L. (2014). Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. Circulation Research, 114(3), 524–537.

Cheng, H. M., Koutsidis, G., Lodge, J. K., Ashor, A. W., Siervo, M., & Lara, J. (2019). Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Critical reviews in food science and nutrition*, *59*(1), 141-158.

Chistiakov, D. A., Shkurat, T. P., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2018). The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: A brief review. Annals of Medicine, 50(2), 121–127.

Cho, J., Kim, K., & Lee, J. G. (2025). Quercetin in food: Structure, biosynthesis, toxicity, analytical method, occurrence and risk assessments. Applied Biological Chemistry, 68(1), 90.

Coşkun, N., Sarıtaş, S., Bechelany, M., & Karav, S. (2025). Polyphenols in foods and their use in the food industry: Enhancing the quality and nutritional value of functional foods. International Journal of Molecular Sciences, 26(12), 5803.

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Marti, J., & Martínez-González, M. Á. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. New England Journal of Medicine, 368(14), 1279–1290.

Gallo, M. (2026). Recent advances in artificial and natural antioxidants for food. Applied Sciences, 16(12), 6244.

Grijalva-Guiza, R. E., Grijalva-Montano, T. L., Cuautle, M., Quiroga-González, E., Hernández, L. R., Ortega Aguilar, A., & Jiménez-Garduño, A. M. (2023). Analysis of beneficial effects of flavonoids in patients with atherosclerosis risk on blood pressure or cholesterol during random controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Scientia Pharmaceutica*, *91*(4), 55.

Gonçalves, A. C., Nunes, A. R., Falcão, A., Alves, G., & Silva, L. R. (2021). Dietary effects of anthocyanins in human health: A comprehensive review. Pharmaceuticals, 14(7), 1–34.

Goodarzi, S., Rafiei, S., Javadi, M., Khadem Haghighian, H., & Noroozi, S. (2018). A review on antioxidants and their health effects. Journal of Nutrition and Food Security, 3(2), 106–112.

Halliwell, B. (1996). Antioxidants in human health and disease. Annual Review of Nutrition, 16, 33–50.

Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., & Kromhout, D. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study. The Lancet, 342(8878), 1007–1011.

Jeeva, J. S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M., & Krishnan, R. (2015). Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, 7(Suppl. 2), S331.

Karimi, M., Pirzad, S., Hooshmand, F., Shirsalimi, N., & Pourfaraji, S. M. A. (2025). Effects of coenzyme Q10 administration on blood pressure and heart rate in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*, *26*, 200424.

Khan, U. M., Sevindik, M., Zarrabi, A., Nami, M., Ozdemir, B., Kaplan, D. N., ... & Sharifi-Rad, J. (2021). Lycopene: Food sources, biological activities, and human health benefits. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2713511.

Łepecka, A., & Kołożyn-Krajewska, D. (2025). Antioxidant properties of food-derived lactic acid bacteria: A review. Microbial Biotechnology, 18(9), e70229.

Liang, Z., Leonard, W., Zhang, P., Zeng, X. A., & Fang, Z. (2024). Catechins and caffeine absorption, and antioxidant activity of tea-macerated wine in a Caco-2 intestinal cell culture model. Journal of Food Science, 89(7), 4450–4468.

Littarru, G. P., & Tiano, L. (2007). Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Molecular biotechnology*, *37*(1), 31-37.

Li, Z., & Yu, F. (2023). Recent advances in lycopene for food preservation and shelf-life extension. Foods, 12(16), 3121.

Liu, H., Zhou, K., Jiang, H., Wen, L., He, Y., Lu, S., Wang, B., & Li, J. (2021). Current advances in anthocyanins: Structure, bioactivity and human health. Journal of Food and Nutrition Research, 60(3), 203–216.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacognosy Reviews, 4(8), 118–126.

Lonn, E., Yusuf, S., Hoogwerf, B., Pogue, J., Yi, Q., Zinman, B., Bosch, J., Dagenais, G., Mann, J. F., & Gerstein, H. C.; HOPE Study; MICRO-HOPE Study. (2002). Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Diabetes Care, 25(11), 1919–1927.

Lourenço, S. C., Moldão-Martins, M., & Alves, V. D. (2019). Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. Molecules, 24(22), 4132.

Lagou, V., Greyling, A., Ferruzzi, M. G., Skene, S. S., Dubost, J., Demirkan, A., ... & Heiss, C. (2025). Impact of flavan-3-ols on blood pressure and endothelial function in diverse populations: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials. *European journal of preventive cardiology*, *32*(14), 1322-1334.

Lu, H., Tian, Z., Cui, Y., Liu, Z., & Ma, X. (2020). Chlorogenic acid: A comprehensive review of the dietary sources, processing effects, bioavailability, beneficial properties, mechanisms of action, and future directions. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 19(6), 3130–3158.

Madamanchi, N. R., & Runge, M. S. (2007). Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. Circulation Research, 100(4), 460–473.

Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacological Reviews, 52(4), 673–751.

Mirmiran, P., Hosseini-Esfahani, F., Esfandiar, Z., Hosseinpour-Niazi, S., & Azizi, F. (2022). Associations between dietary antioxidant intakes and cardiovascular disease. Scientific Reports, 12(1), 1–11.

Mozaffarian, D., & Wu, J. H. (2018). Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways. *Circulation research*, *122*(2), 369-384.

Nain, C. W., Mignolet, E., Herent, M. F., Quetin-Leclercq, J., Debier, C., Page, M. M., & Larondelle, Y. (2022). The catechins profile of green tea extracts affects the antioxidant activity and degradation of catechins in DHA-rich oil. Antioxidants, 11(9), 1844.

Ockermann, P., Headley, L., Lizio, R., & Hansmann, J. (2021). A review of the properties of anthocyanins and their influence on factors affecting cardiometabolic and cognitive health. Nutrients, 13(8), 2831.

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, *5*, e47.

Prasad, K., Laxdal, V. A., Yu, M., & Raney, B. L. (1995). Antioxidant activity of allicin, an active principle in garlic. Molecular and Cellular Biochemistry, 148(2), 183–189.

Preiser, J. C. (2012). Oxidative stress. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 36(2), 147–154.

Rai, G. K., Kumar, P., Choudhary, S. M., Singh, H., Adab, K., Kosser, R., ... & Rouphael, Y. (2023). Antioxidant potential of glutathione and crosstalk with phytohormones in enhancing abiotic stress tolerance in crop plants. Plants, 12(5), 1133.

Rao, M. J., Duan, M., Zhou, C., Jiao, J., Cheng, P., Yang, L., ... & Zheng, B. (2025). Antioxidant defense system in plants: Reactive oxygen species production, signaling, and scavenging during abiotic stress-induced oxidative damage. Horticulturae, 11(5), 477.

Ratnam, D. V., Ankola, D. D., Bhardwaj, V., Sahana, D. K., & Kumar, M. R. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. Journal of Controlled Release, 113(3), 189–207.

Reddy, V. P. (2023). Oxidative stress in health and disease. Biomedicines, 11(11), 2925.

Saha, S. K., Lee, S. B., Won, J., Choi, H. Y., Kim, K., Yang, G. M., ... & Cho, S. G. (2017). Correlation between oxidative stress, nutrition, and cancer initiation. International Journal of Molecular Sciences, 18(7), 1544.

Sandoval-Ramirez, B. A., Catalán, Ú., Llauradó, E., Valls, R. M., Salamanca, P., Rubió, L., ... & Sola, R. (2022). The health benefits of anthocyanins: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and controlled clinical trials. *Nutrition reviews*, *80*(6), 1515-1530.

Singh, D. D., Yadav, D. K., & Shin, D. (2026). Next-generation antioxidants in cardiovascular disease: Mechanistic insights and emerging therapeutic strategies. Antioxidants, 15(2), 1–30.

Sies, H. (2015). Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. Redox Biology, 4, 180–183.

Sumalla-Cano, S., Eguren-García, I., Lasarte-García, Á., Prola, T. A., Martínez-Díaz, R., & Elío, I. (2024). Carotenoids intake and cardiovascular prevention: A systematic review. *Nutrients*, *16*(22), 3859.

Szeto, Y. T., Tomlinson, B., & Benzie, I. F. (2002). Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: Implications for dietary planning and food preservation. British Journal of Nutrition, 87(1), 55–59.

Tierney, A. C., Rumble, C. E., Billings, L. M., & George, E. S. (2020). Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, *11*(6), 1453-1488.

Xu, J., Xiang, L., Yin, X., Song, H., Chen, C., Yang, B., ... & Gu, Z. (2024). Efficacy and safety of coenzyme Q10 in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, *24*(1), 592.

Violi, F., Cangemi, R., & Brunelli, A. (2005). Oxidative stress, antioxidants, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *25*(4), e37-e37.

Voutilainen, S., Nurmi, T., Mursu, J., & Rissanen, T. H. (2006). Carotenoids and cardiovascular health. *The American journal of clinical nutrition*, *83*(6), 1265-1271.

Wallace, T. C., Slavin, M., & Frankenfeld, C. L. (2016). Systematic review of anthocyanins and markers of cardiovascular disease. *Nutrients*, *8*(1), 32.

Yang, J., Guo, Q., Feng, X., Liu, Y., & Zhou, Y. (2022). Mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases: potential targets for treatment. *Frontiers in cell and developmental biology*, *10*, 841523.

Zhang, Y., Qi, X., Wang, X., Wang, X., Ma, F., Yu, L., ... & Li, P. (2022). Contribution of tocopherols in commonly consumed foods to estimated tocopherol intake in the Chinese diet. Frontiers in Nutrition, 9, 829091.

Zordoky, B. N., Robertson, I. M., & Dyck, J. R. (2015). Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1852*(6), 1155-1177.

BÖLÜM II

ANTOSİYANİNLERİN KARDİYOVASKÜLER SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH); koroner kalp hastalığı, inme, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı gibi klinik tabloları kapsayan ve dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan küresel bir halk sağlığı sorunudur (Johari & ark., 2026; Zhao & ark., 2024). KVH'nin temelinde orta ve büyük çaplı arterlerin iç tabakasında lipit birikimi, kronik inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) yol açtığı oksidatif stres ve damar yapısının bozulması ile seyreden ateroskleroz yer almaktadır (Garcia & Blesso, 2021; Li & ark., 2025; Mattioli & ark., 2020). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, obezite, sigara

kullanımı ve yaşlanma gibi geleneksel risk faktörleri; endotel fonksiyon bozukluğunu tetikleyerek damar duvarının aterojenik lipoproteinlere karşı geçirgenliğini artırmakta ve patolojik süreci başlatmaktadır (Johari & ark., 2026; Zhao & ark., 2024). Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, kronik inflamasyon, lipit metabolizmasındaki bozulmalar ve aterosklerotik süreçler kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde birbiriyle ilişkili temel mekanizmalar arasında yer almaktadır. (Gonçalves & ark., 2021; Ockermann & ark., 2021; Zhao & ark., 2024).

Antosiyaninler, başta kırmızı-mor-mavi renkli meyve ve sebzeler olmak üzere çeşitli bitkisel kaynaklarda bulunan flavonoid grubu bileşiklerdir. Özellikle üzümsü meyveler, kiraz, vişne, üzüm, mor renkli sebzeler ve bunlardan elde edilen bazı gıdalar antosiyaninlerin önemli besinsel kaynaklarını oluşturmaktadır. Gıdalarla alınan antosiyaninlerin kardiyovasküler sağlık üzerindeki olası etkileri; damar endotel fonksiyonunun desteklenmesi, oksidatif stresin azaltılması, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, lipit metabolizmasının etkilenmesi ve trombosit aktivasyonunun modüle edilmesi gibi farklı biyolojik süreçlerle ilişkilendirilmektedir (Garcia & Blesso, 2021; Reis & ark., 2016; Zhao & ark., 2024).

Antosiyanin tüketimi ile kardiyovasküler sağlık arasındaki ilişki; epidemiyolojik kohort çalışmaları, klinik araştırmalar ve deneysel modeller kullanılarak kapsamlı şekilde incelenmiştir. Prospektif kohort çalışmalarının meta-analizlerinde, daha yüksek besinsel antosiyanin alımının koroner kalp hastalığı (RR = 0,91) ve kardiyovasküler mortalite (RR = 0,92) riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, miyokard enfarktüsü, inme ve toplam kardiyovasküler hastalık riski açısından değerlendirildiğinde elde edilen sonuçların aynı ölçüde anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Saini & ark., 2024; Zhao & ark., 2024).

2. Antosiyaninlerin Genel Özellikleri

Antosiyaninler, bitkilerde doğal olarak bulunan, flavonoidlerin bir alt grubunu oluşturan suda çözünür pigmentlerdir. Özellikle meyve, sebze ve diğer bitkisel dokuların kırmızı, mor ve mavi renklerinden sorumludurlar (Gonçalves & ark., 2021). Etimolojik olarak Yunanca çiçek anlamına gelen "anthos" ve koyu mavi anlamına gelen "kyanos" kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir (Castañeda-Ovando & ark., 2009). Bitkilerin çiçek, meyve, yaprak, gövde, kök ve yumru gibi hemen her dokusunda akümüle olabilen bu bileşikler; canlı kırmızı, pembe, turuncu, mor, eflatun ve mavi renk tonlarından sorumlu birincil doğal renklendiricilerdir (Nassour & ark., 2020; Saini & ark., 2024).

Kimyasal olarak, şeker içermeyen antosiyanidinlerin bir veya daha fazla şeker molekülüyle glikozidik bağ oluşturması sonucunda meydana gelirler. Gıdalarda en yaygın antosiyanidinler siyanidin, delfinidin, pelargonidin, peonidin, petunidin ve malvidin olup, bunların farklı şekerlerle oluşturduğu glikozitler çeşitli bitkisel kaynaklarda bulunmaktadır (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Gonçalves & ark., 2021; Mattioli & ark., 2020).

Antosiyaninler hücre sitoplazmasında sentezlendikten sonra, mikrootofaji gibi özelleşmiş taşıma mekanizmalarıyla hücresel vaküollere aktarılır ve burada vaküol özsuyunda çözünmüş halde ya da antosiyanin vaküoler inklüzyonları (AVI) şeklinde depolanır (Nassour & ark., 2020; Saini & ark., 2024). Bitki fizyolojisinde hayati rollere sahip olan bu pigmentler; parlak renkleriyle tozlaştırıcı böcekleri ve tohum yayıcı hayvanları çekerek üremeye katkı sağlar (Mattioli & ark., 2020; Pervaiz & ark., 2017).. Dondurucu soğuklar, kuraklık, yüksek tuzluluk, ağır metaller ve patatojen saldırıları gibi biyotik ve abiyotik stres koşullarında antosiyanin sentezi belirgin şekilde uyarılmakta ve hücrede biriken reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek

strese karşı koruyucu bir kalkan oluşturmaktadır (Nassour & ark., 2020; Saini & ark., 2024; Pervaiz & ark., 2017).

3. Antosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri

Kimyasal yapı bakımından antosiyaninler, iki aromatik halkanın (A ve B halkaları) üç karbonlu oksijenli bir heterosiklik halka (C halkası) ile bağlanmasıyla oluşan C_6-C_3-C_6 temel flavan iskeletine sahiptir (Liu & ark., 2021; Mattioli & ark., 2020; Saini & ark., 2024). Antosiyaninleri diğer tüm flavonoid sınıflarından ayıran en belirgin kimyasal özellik, C halkasında konjuge pozitif yüklü bir oksijen atomu barındıran 2-fenilbenzopirilyum (flavilyum katyonu) chromophore çekirdeğine sahip olmalarıdır (Mattioli & ark., 2020; Pervaiz & ark., 2017; Qi & ark., 2023).

B halkasındaki hidroksil (-OH) gruplarının sayısının artması molekülün absorpsiyonunu daha uzun dalga boylarına kaydırarak renkte mavi tonları baskın kılarken, metoksil (OCH_3) gruplarının artması kırmızı renk tonunu artırmakta ve moleküler kararlılığı yükseltmektedir (Mattioli & ark., 2020; Nassour & ark., 2020).

Antosiyaninlerin şekersiz (aglikon) serbest formlarına antosiyanidin adı verilir (Escobar & ark., 2025; Mattioli & ark., 2020). Doğada 550'den fazla antosiyanidin türü tanımlanmış olmakla birlikte, bunlardan altısı bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlar siyanidin, delfinidin, pelargonidin, peonidin, malvidin ve petunidindir (Qi & ark., 2023) (Tablo 5).

Antosiyanidinler serbest aglikon halinde oldukça kararsız olduklarından, doğada hemen her zaman bir veya daha fazla şeker birimine bağlanarak antosiyanin (glikozit) formunda bulunurlar Glikozilasyon reaksiyonu ağırlıklı olarak C3 pozisyonundaki hidroksil grubuna (3-*O*-monoglikozit) gerçekleşir; ikinci bir şeker bağlandığında ise sıklıkla C5 veya C7 pozisyonları (3,5- veya 3,7-diglikozit) tercih edilir Bağlanan başlıca monosakkaritler D-glikoz,

D-galaktoz, L-arabinoz, D-ksiloz ve L-ramnoz iken; disakkarit olarak en yaygın yapı rutinozdur (6-*O*-alpha-L-ramnosil-D-glikoz) Doğada en yaygın bulunan antosiyanin türevi siyanidin-3-*O*-glikozittir (Cy3G) (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Liu & ark., 2021; Ockermann & ark., 2021).

Tablo 5. Antosiyaninlerin genel özellikleri

Antosiyanidin	Kısaltma	Moleküler formül	B halkası	Doğadaki antosiyaninlerin
Siyanidin	Cy	$C_{15}H_{11}O_6^+$	3′,4′-dihidroksil	%50'sini oluşturur
Delfinidin	Dp	$C_{15}H_{11}O_7^+$	3′,4′,5′-trihidroksil	%12'sini oluşturur
Pelargonidin	Pg	$C_{15}H_{11}O_5^+$	4′-hidroksil	%12'sini oluşturur
Peonidin	Pn	$C_{16}H_{13}O_6^+$	3′-metoksi, 4′-hidroksil	%12'sini oluşturur
Petunidin	Pt	$C_{16}H_{13}O_7^+$	3′-metoksi, 4′,5′-dihidroksil	%7'sini oluşturur
Malvidin	Mv	$C_{17}H_{15}O_7^+$	3′,5′-dimetoksi, 4′-hidroksil	%7'sini oluşturur

Kaynak: Qui & ark., 2023

Antosiyaninlerin şeker birimlerine ester bağlarıyla organik asitlerin bağlanması olayına açilasyon denir. Açilasyonda görev alan asitler iki gruba ayrılır. Aromatik Asitler: *p*-kumarik, kafeik, ferulik ve sinapik asitler. Alifatik Asitler: Malonik, asetik, oksalik, süksinik ve malik asitler. Açilasyon, antosiyanin molekülünün uzaysal katlanmasını sağlayarak flavilyum çekirdeğini suyun nükleofilik atağından korur; böylece gıda işlemede ısıya, pH değişimlerine ve ışığa karşı olağanüstü bir kimyasal kararlılık kazandırır (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Qi & ark., 2023; Saini & ark., 2024).

4. Antosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri

Antosiyaninler, yapılarında bulunan şeker grupları ve iyonik özellikleri nedeniyle hidrofilik bileşikler olup suda iyi çözünürler. Polar organik çözücülerde, özellikle metanol ve etanol gibi çözücülerde de çözünürlük göstermekle birlikte, apolar organik çözücülerde çözünürlükleri oldukça düşüktür (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Mattioli & ark., 2020).

Antosiyaninler ultraviyole bölgede yaklaşık 270–280 nm, görünür bölgede ise yaklaşık 465–560 nm arasında absorpsiyon gösterebilmektedir. Görünür bölgedeki maksimum absorpsiyon dalga boyu, pH değişikliklerinden etkilenmekte ve antosiyaninlerin farklı renk tonlarında oluşmasına neden olmaktadır (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Liu & ark., 2021).

Antosiyaninlerin en karakteristik özelliklerinden biri, sulu ortamlarda pH değişimine bağlı olarak farklı kimyasal formlar arasında denge kurmaları ve buna bağlı olarak renk değiştirmeleridir. Kuvvetli asidik koşullarda baskın olan flaviliyum katyonu kırmızı-turuncu renkten sorumludur. pH'nın yükselmesiyle flavilyum katyonunun hidratasyonu sonucunda renksiz karbinol psödobaz (hemiketal) oluşabilir. Bunun yanı sıra proton kaybıyla kinoidal baz meydana gelerek mor veya mavi tonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Daha yüksek pH değerlerinde ise açık halkalı şalkon formu oluşabilmektedir. Kimyasal formlar arasındaki denge ortamın pH'sı, sıcaklığı ve antosiyaninin moleküler yapısı tarafından etkilenmektedir (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Mattioli & ark., 2020).

5. Antosiyaninlerin Bulunduğu Gıdalar

Antosiyaninler, bitkisel kaynaklı gıdalarda yaygın olarak bulunan ve özellikle kırmızı, mor ve mavi renklerden sorumlu olan suda çözünür pigmentlerdir. Meyveler, sebzeler ve bazı tahıllar antosiyaninlerin başlıca besinsel kaynaklarını oluşturmaktadır.

Antosiyanin içeriği ve bileşimi, bitkinin türü ve çeşidi, yetiştirme koşulları, olgunluk düzeyi ve bitkinin ilgili dokusuna bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Gonçalves & ark., 2021; Ockermann & ark., 2021). Gıdalarda siyanidin, delfinidin, pelargonidin, peonidin, petunidin ve malvidin türevleri yaygın olarak bulunmaktadır (Gonçalves & ark., 2021; Mattioli & ark., 2020; Qi & ark., 2023).

Antosiyaninler özellikle koyu renkli meyvelerde yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Böğürtlen, yaban mersini, siyah frenk üzümü, aronya, ahududu, kiraz, vişne, nar ve kırmızı veya siyah üzüm önemli meyve kaynakları arasında yer almaktadır. Diyetle alınan toplam antosiyanin miktarının en büyük bölümünü (%39–43) orman meyveleri sağlarken, bunu kırmızı şarap (%18–22) ve sebzeler (%19) takip etmektedir. Mürver (*Sambucus nigra*) ve aronya (*Aronia melanocarpa*), 100 g taze ağırlık başına 1,4–1,8 g'a ulaşabilen antosiyanin içerikleriyle en zengin doğal kaynaklar arasında yer almaktadır (Mattioli & ark., 2020; Ockermann & ark., 2021).

Yaygın olarak tüketilen orman meyvelerinden böğürtlen, 70–350 mg/100 g düzeyindeki antosiyanin içeriği **(**siyanidin-3-glikozit**),** çilek 12–60 mg/100 g düzeyindeki antosiyanin içeriği **(**pelargonidin-3-glikozit) ile dikkat çekmektedir (Liu & ark., 2021; Ockermann & ark., 2021). Kırmızı ve siyah üzüm ile yaban mersininde malvidin türevleri öne çıkmaktadır. Üzümde malvidin türevleri toplam antosiyaninlerin yaklaşık %88,8'inini, yaban mersininde ise %41'ini oluşturmaktadır (Liu & ark., 2021) Başlıca antosiyanin kaynakları Tablo 6'de verilmiştir.

Sebzeler, günlük diyetle alınan toplam antosiyanin miktarının yaklaşık %19'unu içermektedir. Sebzeler arasında kırmızı veya mor lahana, siyah veya mor havuç ve patlıcan başlıca antosiyanin kaynaklarıdır (Gonçalves & ark., 2021; Saini & ark., 2024).

Tablo 6. Antosiyaninlerin başlıca besinsel kaynakları

Gıda / Kaynak	Başlıca Antosiyanin Bileşikleri	Kaynaklar
Yaban Mersini (Vaccinium spp.)	Delfinidin, malvidin, petunidin, peonidin ve siyanidin glikozitleri	Liu & ark. (2021); Escobar & ark. (2025); Ockermann & ark. (2021)
Böğürtlen (Rubus fruticosus)	Siyanidin-3-O-glikozit, siyanidin-3-O-rutinozit ve diğer siyanidin türevleri	Liu & ark. (2021); Gonçalves & ark. (2021); Escobar & ark. (2025)
Ahududu (Rubus idaeus)	Siyanidin (siyanidin-3-soforozit, siyanidin-3-glikozit) ve pelargonidin türevleri	Liu & ark. (2021); Gonçalves & ark. (2021)
Çilek (Fragaria × ananassa)	Pelargonidin-3-O-glikozit ve pelargonidin türevleri	Liu & ark. (2021); Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021)
Siyah Frenk Üzümü (Ribes nigrum)	Delfinidin-3-O-glikozit, delfinidin-3-O-rutinozit, siyanidin-3-O-glikozit ve siyanidin-3-O-rutinozit	Gonçalves & ark. (2021); Liu & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021)
Tatlı Kiraz (Prunus avium)	Siyanidin-3-O-rutinozit ve peonidin türevleri	Gonçalves & ark. (2021); Liu & ark. (2021)
Vişne (Prunus cerasus)	Siyanidin-3-O-soforozit, siyanidin-3-O-rutinozit ve siyanidin glikozitleri	Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021)
Nar (Punica granatum)	Siyanidin, delfinidin ve pelargonidin (mono- ve diglikozit) türevleri	Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021); Escobar & ark. (2025)
Siyah / Kırmızı Üzüm (Vitis vinifera)	Malvidin-3-O-glikozit (baskın), delfinidin, petunidin, peonidin ve siyanidin türevleri	Liu & ark. (2021); Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021)
Kırmızı Lahana (Brassica oleracea)	Açillenmiş siyanidin türevleri (siyanidin-3-diglikozit-5-glikozit kompleksleri)	Gonçalves & ark. (2021); Qi & ark. (2023); Liu & ark. (2021)
Siyah / Mor Havuç (Daucus carota)	Siyanidin-3-(p-kumaroil)-diglikozit-5-glikozit ve açillenmiş siyanidin türevleri	Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021); Mattioli &

		ark. (2020)
Patlıcan (Solanum melongena)	Delfinidin türevleri (özellikle nasunin / delfinidin-3-kumaroilrutinozit-5-glikozit)	Liu & ark. (2021); Gonçalves & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021)
Mor Tatlı Patates (Ipomoea batatas)	Açillenmiş siyanidin ve peonidin soforozit türevleri	Gonçalves & ark. (2021); Qi & ark. (2023); Liu & ark. (2021)
Mor Mısır (Zea mays)	Siyanidin-3-O-glikozit, pelargonidin-3-O-glikozit, peonidin-3-O-glikozit ve malonillenmiş türevleri	Liu & ark. (2021); Ockermann & ark. (2021); Mattioli & ark. (2020)
Siyah / Mor Pirinç (Oryza sativa)	Siyanidin-3-O-glikozit (baskın, %91) ve peonidin-3-O-glikozit	Liu & ark. (2021); Saini & ark. (2024); Escobar & ark. (2025)
Mor Buğday (Triticum aestivum)	Siyanidin-3-O-glikozit ve malonillenmiş siyanidin/peonidin türevleri	Liu & ark. (2021); Saini & ark. (2024)
Siyah Soya Fasulyesi (Glycine max)	Siyanidin-3-O-glikozit ve siyanidin-3-O-galaktozit	Saini & ark. (2024); Liu & ark. (2021)

Kırmızı veya mor lahana (*Brassica oleracea*), 100 g taze ağırlıkta 109–322 mg, siyah veya mor havuç (*Daucus carota*) ise 100 g taze ağırlıkta 1,5–190 mg antosiyanin içerebilmektedir (Gonçalves & ark., 2021; Ockermann & ark., 2021). Patlıcan (*Solanum melongena*) kabuğunda 100 g taze ağırlıkta 6,31–85,7 mg antosiyanin bulunmakta ve toplam antosiyaninlerin önemli bölümünü delfinidin türevi nasunin oluşturmaktadır (Gonçalves & ark., 2021; Mattioli & ark., 2020). Mor tatlı patates (*Ipomoea batatas*) ise 42,37–220 mg/100 g düzeyindeki antosiyanin içeriğiyle önemli bir kaynak olup, başlıca siyanidin ve peonidin türevlerini içermektedir (Gonçalves & ark., 2021; Qi & ark., 2023).

Besinsel kaynaklarda bulunan antosiyaninlerin önemli bir bölümü glikozit formundadır. Şeker biriminin türü ve bağlanma şeklinin yanı sıra metilasyon ve açilasyon gibi yapısal özellikler,

farklı gıdalardaki antosiyanin profilinin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, aynı antosiyanidin farklı bitkisel kaynaklarda farklı glikozit veya açillenmiş türevler şeklinde bulunabilmektedir (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Gonçalves & ark., 2021).

6. Antosiyaninlerin Kardiyovasküler Sağlık Üzerindeki Etkileri

Aterosklerozun Gelişimi

Arterioskleroz (damar sertliği), arter duvarlarının zaman içerisinde kalınlaşması, sertleşmesi ve elastikiyetini kaybetmesi ile karakterize kronik ve ilerleyici bir damar hastalığıdır. Yaşlanma ile ilişkili damar duvarı değişikliklerinin yanı sıra hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara kullanımı, obezite ve oksidatif stres gibi çeşitli risk faktörleri arter duvarında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak bu sürecin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Falk, 2006; Jiang, et al., 2022; Libby, 2021).

Endotel Hasarı ve Lipit Birikimi

Aterosklerozun gelişiminde ilk aşamalardan biri, damar endotelyal fonksiyonunun bozulmasıdır. Hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve diyabet gibi ateroskleroz için önemli risk faktörleri, endotelyal hücrelerde fonksiyonel değişikliklere neden olarak damar duvarının aterojenik lipoproteinlere karşı geçirgenliğini artırabilmektedir (Garcia & Blesso, 2021; Jiang & ark., 2022; Zhao & ark., 2024). Endotelyal bariyer fonksiyonunun zayıflamasıyla dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) damar duvarının intima tabakasına geçişi ve burada tutulması kolaylaşmaktadır (Jiang & ark., 2022; Libby, 2021). Damar duvarında biriken LDL, aterosklerotik sürecin ilerlemesini başlatan inflamatuvar ve oksidatif değişikliklerin gelişmesi için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Garcia & Blesso, 2021).

Lipit Oksidasyonu ve İnflamasyon

Subendotelyal alanda biriken LDL, serbest oksijen radikallerinin (ROS) etkisiyle başta okside LDL (oxLDL) olmak üzere çeşitli modifiye lipoprotein formlarına dönüşebilmektedir. OxLDL, endotelyal hücrelerde inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır (Garcia & Blesso, 2021; Jiang & ark., 2022). Bunun yanı sıra monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin üretiminin artması, dolaşımdaki monositlerin endotelyal yüzeye tutunmasını ve damar duvarına göçünü kolaylaştırmaktadır (Jiang & ark., 2022; Zhao & ark., 2024). Böylece LDL birikimi ile başlayan süreç, oksidatif stres ve inflamasyonun birbirini güçlendirdiği bir döngüye dönüşmektedir (Garcia & Blesso, 2021).

Köpük Hücresi Oluşumu

Endotelyal aktivasyonun ardından lökositler ve monositler damar duvarına tutunarak intima tabakasına göç etmekte ve makrofajlara dönüşmektedir. Makrofajlar, üzerlerinde bulunan CD36 ve LOX-1 gibi çöpçü reseptörler aracılığıyla aşırı miktarda oxLDL'yi hücre içine almakta ve hücrelerde aşırı lipit birikimi sonucunda köpük hücreleri oluşmaktadır (Garcia & Blesso, 2021; Jiang & ark., 2022; Zhao & ark., 2024). Oluşan köpük hücrelerinin damar duvarında birikmesi, aterosklerotik lezyonların erken dönemlerinden biri olan yağlı çizgilenmenin (fatty streak) oluşumuna neden olmaktadır (Falk, 2006; Jiang & ark., 2022). Devam eden inflamasyon ve hücresel stres sonucunda köpük hücrelerinin ölümü, damar duvarında lipit birikimini daha da artırarak aterosklerotik plağın ilerlemesine neden olmaktadır (Falk, 2006; Garcia & Blesso, 2021).

Aterosklerotik Plak Gelişimi ve Tromboz

Aterosklerotik sürecin ilerleyen aşamalarında köpük hücrelerinin ölümüyle damar duvarında lipit açısından zengin nekrotik bir çekirdek gelişmekte ve damar düz kas hücrelerinin intima tabakasına göçü ile ekstrasellüler matriks bileşenlerinin birikimi sonucunda fibröz kılıf oluşmaktadır (Falk, 2006; Jiang & ark., 2022). Zaman içerisinde plak içerisinde kalsifikasyon gelişebilmekte ve plağın büyümesi damar lümeninde daralmaya neden olarak kan akımını sınırlayabilmektedir (Libby, 2021; Zhao & ark., 2024). İleri evre aterosklerotik plaklarda devam eden inflamatuvar aktivite fibröz kılıfın zayıflamasına ve plağın yırtılmasına neden olabilmekte; bunun sonucunda trombojenik materyalin kanla temas etmesi trombüs oluşumunu tetiklemektedir (Jiang & ark., 2022; Zhao & ark., 2024). Trombüsün damar lümenini kısmen veya tamamen tıkaması, miyokard enfarktüsü ve iskemik inme gibi ciddi kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (Falk, 2006; Libby, 2021).

7. Antosiyaninlerin Kardiyovasküler Etki Mekanizmaları

Doğal flavonoid pigmentler olan antosiyaninlerin ateroskleroz üzerindeki olası koruyucu etkileri; oksidatif stresin azaltılması, endotelyal fonksiyonun desteklenmesi, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, lipit metabolizmasının etkilenmesi ve trombosit aktivasyonunun baskılanması gibi birden fazla mekanizma üzerinden açıklanmaktadır (Garcia & Blesso, 2021; Mattioli & ark., 2020; Zhao & ark., 2024).

Bununla birlikte, bu etkilerin önemli bir bölümü deneysel ve mekanistik çalışmalardan elde edilmiş olup, antosiyaninlerin damar sağlığı üzerindeki etkilerinin bileşik yapısı, doz, biyoyararlanım ve uygulama süresine bağlı olarak değişebileceği bildirilmektedir (Yadav & ark., 2026).

Endotel Fonksiyonunun Korunması

Endotel (vasküler endotel), kan ve lenf damarlarının iç yüzeyini kaplayan, dolaşımdaki kan ile damar duvarındaki dokular ve düz kas hücreleri arasında sınır oluşturan tek katmanlı yassı endotel hücrelerinden meydana gelen, metabolik olarak aktif bir dokudur. Endotel, kan ile çevre dokular arasında dinamik ve seçici bir bariyer oluşturarak sıvıların, besin maddelerinin, makromoleküllerin, hormonların ve lökositlerin damar duvarından geçişini düzenler. Ayrıca nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI_2) gibi vazodilatörler ile endotelin-1 gibi vazokonstriktör maddeler salgılayarak damar tonusunu düzenler. Bunun yanında trombosit adezyonu ve agregasyonunu sınırlandırarak damar yüzeyinin antitrombotik özelliklerinin korunmasına katkıda bulunur (Cyr & ark., 2020; Festa & ark., 2023).

Antosiyaninler ve metabolitleri, PI3K/Akt/eNOS ve Nrf2 gibi sinyal yolaklarını etkileyerek endotelyal hücre fonksiyonunun korunmasına ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının artırılmasına katkıda bulunabilmektedir (Garcia & Blesso, 2021; Zhao & ark., 2024). NO biyoyararlanımındaki artış, damar düz kaslarının gevşemesini destekleyerek damar tonusunun düzenlenmesine katkı sağlayabilmektedir (Zhao & ark., 2024; Yadav & ark., 2026).

Damar duvarının hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve oksidatif stres gibi fizyolojik, kimyasal veya metabolik uyaranlara maruz kalması sonucunda endotelin koruyucu homeostatik dengesini bozulur. Endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan bu durum; nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması ve endotelin pro-inflamatuvar ve pro-trombotik bir fenotipe yönelmesi ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin erken dönemindeki temel değişikliklerden biri olarak kabul edilmektedir (Jiang & ark., 2022; Zhao & ark., 2024).

Antosiyaninler ve biyoaktif metabolitleri (protokatekuik asit, vanillik asit vb.); NADPH oksidaz enzimini inhibe edip Nrf2 antioksidan yolunu uyararak süperoksit birikimi ve peroksinitrit oluşumunu engellemekte, eNOS enziminin eşleşme bozukluğunu (uncoupling) ve SIRT1 aracılı deasetilasyonunu düzenleyerek NO biyoyararlanımını yeniden kazandırmaktadır (Cyr & ark., 2020; Festa & ark., 2023; Garcia & Blesso, 2021; Lee & ark., 2020).

Endotelyal oksidatif stresin azaltılması antosiyaninlerin önemli damar koruyucu etkilerinden biridir. Antosiyaninler ve fenolik metabolitleri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak NO'nun oksidatif olarak inaktivasyonunu ve eNOS eşleşme bozukluğunu sınırlandırabilir. Bunun yanında Nrf2/HO-1 gibi antioksidan savunma yollarını destekleyerek endotelyal hücrelerin oksidatif hasara karşı korunmasına katkıda bulunabilir (Festa & ark., 2023; Garcia & Blesso, 2021; Lee & ark., 2020).

Antosiyaninlerin bir diğer etkisi endotelyal inflamasyonun azaltılmasıdır**.** Antosiyaninler ve metabolitleri, NF-κB gibi inflamatuvar sinyal yollarını modüle ederek VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltabilir. Böylece monositlerin endotel yüzeyine tutunması ve damar duvarına göçü sınırlandırılabilir (Festa & ark., 2023; Garcia & Blesso, 2021; Zhao & ark., 2024).

Antioksidan Savunmanın Desteklenmesi ve LDL Oksidasyonunun Azaltılması

Antosiyaninlerin antioksidan etkileri yalnızca doğrudan serbest radikallerle etkileşimleriyle sınırlı olmayıp, hücre içi Nrf2 sinyal yolunun ve antioksidan savunma sistemlerinin uyarılması yoluyla da gerçekleşebilmektedir (Garcia & Blesso, 2021). Bu mekanizmalar sonucunda hücresel oksidatif stresin ve lipoprotein oksidasyonunun azalması, aterosklerotik süreçte rol oynayan

oksidatif hasarın sınırlandırılmasına katkı sağlayabilmektedir (Garcia & Blesso, 2021; Zhao & ark., 2024).

Vasküler İnflamasyonunun ve Lökosit Göçünün Baskılanması

Antosiyaninlerin NF-κB ve p38 MAPK gibi proinflamatuvar sinyal yolaklarını modüle ederek inflamatuvar yanıtı azaltabileceği bildirilmektedir (Zhao & ark., 2024; Yadav & ark., 2026). Bu etkiler sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin ve endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azalması, lökositlerin damar endoteline tutunmasını ve damar duvarına göçünü sınırlandırabilmektedir (Garcia & Blesso, 2021; Zhao & ark., 2024).

Köpük Hücresi Oluşumunun Azaltılması ve Kolesterol Eflaksının Desteklenmesi

Antosiyaninlerin makrofajlarda CD36 gibi çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak modifiye LDL'nin hücre içine alınmasını sınırlayabileceği bildirilmektedir (Garcia & Blesso, 2021; Zhao & ark., 2024). Bunun yanında, ATP-bağımlı kaset taşıyıcıları ABCA1 ve ABCG1'in ekspresyonunun artırılması, makrofajlardan kolesterol eflaksının desteklenmesine ve köpük hücresi oluşumunun sınırlandırılmasına katkı sağlayabilmektedir (Zhao & ark., 2024).

Moleküler Hedefler ve Gen Ekspresyonundaki Değişiklikler

Antosiyaninlerin ateroskleroz üzerindeki etkileri, belirli genlerin ve sinyal yolaklarının ekspresyonunun değiştirilmesiyle de ilişkili bulunmuştur. Mauray & ark. (2012), antosiyanince zengin yaban mersini (*Vaccinium myrtillus* L.) ekstraktının (%0,02) aterosklerozun erken dönemindeki etkilerini apoE eksikliği bulunan farelerde araştırmıştır. Farelere iki hafta süreyle ekstrakt içeren diyet uygulanmış ve uygulama sonrasında toplam kolesterol

düzeyinin yaklaşık %20 oranında azaldığı, buna karşın plazma trigliserit, HDL/LDL oranı ve antioksidan kapasite (ORAC) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Aort dokusunun gen ekspresyon analizinde toplam 1261 genin ekspresyonunun değiştiği ve bu genlerin oksidatif stres, inflamasyon, hücre adezyonu, transendotelyal migrasyon, anjiyogenez ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle oksidatif stresle ilişkili bazı genlerin ekspresyonundaki değişikliklerin yanı sıra, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile ilişkili VEGFA, VEGFC, FLT1 ve KDR genlerinin ekspresyonundaki azalmanın, aterosklerotik süreçte rol oynayan damar oluşumu ve neovaskülarizasyonun baskılanmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular, yaban mersini kaynaklı antosiyanince zengin ekstraktın lipid metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon, hücre adezyonu ve anjiyogenezle ilişkili genleri etkileyerek aterosklerotik süreç üzerinde çok yönlü etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Mauray & ark., 2012).

Li & ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada yabani kiraz eriği (*Prunus divaricata* Ledeb) meyve kabuklarından elde edilen antosiyaninlerin ateroskleroz üzerine etki mekanizmaları üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada yaban kiraz eriği kabuklarından elde edilen ekstrakt içerisinde siyanidin, siyanidin-3-O-glikozit, siyanidin-3-(6"-asetilglikozit), siyanidin-3-galaktozit, siyanidin-3-ksilozit ve siyanidin-3-rutinozit olmak üzere altı antosiyanin bileşiği izole edilmiştir. Biyoinformatik analizler sonucunda bu antosiyaninlerle ateroskleroz arasında ortak 96 potansiyel hedef saptanmış ve protein-protein etkileşim (PPI) analizleri sonucunda EGFR, VEGFA, HSP90AA1, SRC, HIF1A, CXCR4 ve IGF1R olmak üzere yedi hedef protein (*hub targets*) belirlenmiştir. Moleküler kenetlenme (moleküler docking) analizlerinde özellikle siyanidin-3-rutinozit ve siyanidin-3-ksilozit bileşiklerinin kilit hedeflere yüksek bağlanma potansiyeli

gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak çalışma; yaban kiraz eriği antosiyaninlerinin TLR4/EGFR ve IGF1R-CXCL12/CXCR4 sinyal yolaklarını düzenleyerek damar içi enflamasyonu baskıladığını, endotel dengesini koruduğunu ve köpük hücresi (*foam cell*) oluşumunu engelleyerek anti-aterosklerotik etki gösterdiği teorik düzeyde ortaya koymuştur.

Lipit Metabolizmasının Düzenlenmesi ve Anti-Trombotik Etki

Deneysel ve klinik çalışmalar, antosiyanin tüketiminin bazı durumlarda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile kan lipid profilini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir; ancak bu etkilerin tüm çalışmalarda tutarlı olmadığı bildirilmektedir (Mattioli & ark., 2020; Yadav & ark., 2026). Ayrıca antosiyaninlerin trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu azaltabileceği ve böylece aterosklerotik plak rüptürü sonrasında trombüs oluşumuyla ilişkili süreçleri etkileyebileceği ileri sürülmektedir (Yadav & ark., 2026; Zhao & ark., 2024).

Antosiyaninlerin kan lipitleri ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri**,** özellikle LDL-kolesterolün azaltılması, HDL-kolesterolün ve HDL'nin kolesterol taşıma fonksiyonunun desteklenmesi, trigliseritlerin düşürülmesi ve ters kolesterol taşınmasının (reverse cholesterol transport, RCT) artırılması üzerinden değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, klinik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Antosiyaninlerin kan lipidleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, toplam 2.788 katılımcıyı içeren 41 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Antosiyanin takviyesi uygulanan bireylerde trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde plaseboya kıyasla anlamlı azalma, HDL-kolesterol düzeylerinde ise anlamlı artış belirlenmiştir. Trigliserit, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol için standartlaştırılmış ortalama farklar sırasıyla −0,10, −0,16 ve 0,42

olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, antosiyanin tüketiminin kan lipid profilinin bazı bileşenleri üzerinde olumlu yönde değişiklik oluşturabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmalar arasında farklılıklar bulunması ve mevcut klinik kanıtların sınırlı olması nedeniyle, antosiyaninlerin dislipideminin yönetimindeki etkilerinin daha geniş kapsamlı klinik çalışmalarla doğrulanması gerektiği bildirilmiştir (Jang & ark., 2023).

Qin & ark. (2009), 120 dislipidemik bireyde gerçekleştirdikleri çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, 12 hafta boyunca günlük 320 mg antosiyanin takviyesinin kan lipidleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Antosiyanin tüketimi sonucu HDL-kolesterol düzeyi %13,7 oranında artarken LDL-kolesterol düzeyinin %13,6 azaldığı**,** ayrıca hücresel kolesterol eflaks kapasitesinin %20 oranında arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, plazma CETP düzeyi ve aktivitesinde sırasıyla %10,4 ve %6,3 oranında azalma belirlenirken, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu bulguların antosiyaninlerin CETP inhibisyonu ve kolesterolün hücrelerden uzaklaştırılmasını desteklemesi yoluyla lipid profilini iyileştirebileceğini ileri sürmüştür.

Farrell & ark. (2015) tarafından apoE−/− hiperlipidemik farelerde gerçekleştirilen çalışmada, 6 hafta boyunca %1,25 oranında antosiyanince zengin kara mürver (*Sambucus nigra*) ekstraktı (siyanidin-3-sambubiyozit ve siyanidin-3-glikozit) içeren diyet uygulanmıştır. Uygulama sonucunda serum lipid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamasına karşın, serum paraoksonaz-1 (PON1) aktivitesinde artış ve CCL2 düzeyinde azalma belirlenmiştir. Ayrıca, HDL fonksiyonu ve kolesterol metabolizmasıyla ilişkili *Apoa1, Pon1, Lcat, Ldlr* ve *Hmgcr* gibi genlerin ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır. Bununla birlikte, antosiyanin ekstraktı uygulanan farelerin aort dokusunda total kolesterol içeriğinin anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir.

Bu bulgular, antosiyanince zengin kara mürver ekstraktının dolaşımdaki serum lipidlerini doğrudan değiştirmeksizin HDL fonksiyonunu ve kolesterol metabolizmasını etkileyerek damar duvarındaki kolesterol birikimini azaltabileceğini göstermektedir.

Trombosit Aktivasyonu ve Agregasyonunun Baskılanması

Trombosit aktivasyonu, aterosklerotik plağın rüptürü veya damar endotelinin hasar görmesi sonrasında trombositlerin damar duvarına adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu ile başlayan ve arteriyel trombüs oluşumuna katkıda bulunan temel süreçlerden biridir. Antosiyaninlerin bu süreç üzerindeki etkileri; trombosit adezyonu ve aktivasyonunun azaltılması, granül salınımının baskılanması, GPIIb/IIIa aktivasyonunun azaltılması, trombosit agregasyonunun sınırlandırılması ve trombüs büyümesinin engellenmesi üzerinden araştırılmıştır. Güncel derlemelerde de antosiyaninlerin P-selektin ve CD40L gibi trombosit aktivasyon belirteçlerini azaltarak trombotik süreçleri baskılayabileceği bildirilmektedir (Zhao & ark., 2024)

Yang & ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, antosiyaninlerden delphinidin-3-glukozitin (Dp-3-G**)** trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu üzerindeki etkileri in vitro ve in vivo modellerde araştırılmıştır. Dp-3-G uygulaması ile insan ve fare trombositlerinde trombosit agregasyonunun ve trombüs büyümesinin azaldığı belirlenmiştir. İntravital mikroskopi analizlerinde trombositlerin damar yüzeyinde birikiminin azaldığı, oluşan trombüslerin daha az stabil olduğu ve damar oklüzyonunun geciktiği gösterilmiştir. Ayrıca, Dp-3-G'nin P-selektin, CD63 ve CD40L gibi trombosit aktivasyon göstergelerini ve aktif αIIbβ3 integrin düzeyini azaltarak fibrinojen bağlanmasını baskıladığı belirlenmiştir. Dp-3-G'nin bu etkilerinin, trombosit aktivasyonunda rol oynayan AMPK sinyalinin düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği

bildirilmiştir. Bu bulgular, Dp-3-G'nin trombosit aktivasyonunu ve trombüs oluşumunu sınırlandırarak kardiyovasküler korunmaya katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Thompson & ark. (2017) tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz tasarımlı çalışmada, 16 sağlıklı sedanter bireye 28 gün boyunca günlük 320 mg antosiyanin verilmiştir. Antosiyanin tüketimi sonrasında monosit-trombosit agregasyonunda %39, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ekspresyonunda %14, PAC-1 düzeyinde %10 ve P-selektin ekspresyonunda %14 oranında azalma belirlenmiştir. Ayrıca, ADP ile indüklenen tam kan trombosit agregasyonunda %29 oranında azalma saptanmıştır. Buna karşılık, kollajen ve araşidonik asit ile indüklenen trombosit agregasyonu ile biyokimyasal, lipid, inflamatuvar ve koagülasyon parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, antosiyanin takviyesinin sedanter bireylerde trombosit hiperaktivasyonu, hiperagregasyon ve trombozla ilişkili bazı belirteçleri azaltabileceğini göstermektedir.

Tian & ark. (2021) tarafından yapılan çift kör, randomize, kontrollü çalışmada**,** dislipidemili 93 bireyde farklı dozlarda antosiyanin takviyesinin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Katılımcılara 12 hafta boyunca plasebo veya 40, 80, 160 ve 320 mg/gün antosiyanin verilmiştir. 80 mg/gün ve üzerindeki dozlarda antosiyanin takviyesinin trombosit fonksiyonunu azalttığı belirlenmiştir. 80 mg/gün dozunda kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu ve aktif GPIIb/IIIa düzeyinde azalma saptanırken, 320 mg/gün dozunda kollajen ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun yanı sıra trombosit ROS düzeylerinde de anlamlı azalma bildirilmiştir.

Sonuç olarak, antosiyaninlerden zengin meyve ve sebzelerin dengeli ve yeterli bir beslenme düzeninin parçası olarak tüketilmesi, kardiyovasküler sağlığın desteklenmesine katkı sağlayabilecek bir beslenme yaklaşımı olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, mevcut kanıtların önemli bir bölümü kısa süreli klinik araştırmalar ve deneysel çalışmalardan elde edildiğinden, gıdalarla alınan antosiyaninlerin uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için daha geniş çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynakça

Castañeda-Ovando, A., de Lourdes Pacheco-Hernández, M., Páez-Hernández, M. E., Rodríguez, J. A., & Galán-Vidal, C. A. (2009). Chemical studies of anthocyanins: A review. Food Chemistry, 113(4), 859-871.

Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020). Nitric oxide and endothelial dysfunction. Critical Care Clinics, 36(2), 1-17.

Escobar, V. G. M., Li, L., Cheng, W., Li, Z., Gao, Q., Sun, J., & Hao, L. (2025). Anthocyanins: A comprehensive review of their chemical properties and health impacts on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Food, Nutrition and Health, 2*, 28.

Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology, 47(8), 1-6.

Farrell, N., Norris, G., Lee, S. G., Chun, O. K., & Blesso, C. N. (2015). Anthocyanin-rich black elderberry extract improves markers of HDL function and reduces aortic cholesterol in hyperlipidemic mice. Food & function, 6(4), 1278-1287.

Festa, J., Hussain, A., Al-Hareth, Z., Singh, H., & Da Boit, M. (2023). Anthocyanins and vascular health: A matter of metabolites. Foods, 12(9), 1-16.

Garcia, C., & Blesso, C. N. (2021). Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis. Free Radical Biology and Medicine, 172, 152-166.

Gonçalves, A. C., Nunes, A. R., Falcão, A., Alves, G., & Silva, L. R. (2021). Dietary effects of anthocyanins in human health: A comprehensive review. Pharmaceuticals, 14(7), 1-34.

Jang, H. H., Hwang, I. G., & Lee, Y. M. (2023). Effects of anthocyanin supplementation on blood lipid levels: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in nutrition, 10, 1-14.

Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S. M., Sahebkar, A., Little, P. J., Xu, S., ... & Ge, J. (2022). Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9, 1-11.

Johari, L. N., Noordin L., Wan Ahmad, W. A. N. (2026). Anthocyanin metabolism and vasorelaxant activity in cardiovascular related diseases: A systematic literature review. Life Sciences, Medicine and Biomedicine,10(1), 1-12.

Lee, G. H., Hoang, T. H., Jung, E. S., Jung, S. J., Han, S. K., Chung, M. J., ... & Chae, H. J. (2020). Anthocyanins attenuate endothelial dysfunction through regulation of uncoupling of nitric oxide synthase in aged rats. Aging Cell, 19(12), 1-15.

Li, S., He, J., Hu, H., Wang, G., Tang, J., Yao, J., ... & Li, X. (2025). Unraveling anti-atherosclerosis mechanism of anthocyanins from Xinjiang wild cherry plum (Prunus divaricata Ledeb) via network pharmacology and molecular docking. Bioresources and Bioprocessing, 12(1), 1-14.

Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. Nature, 592(7855), 524-533.

Liu, H., Zhou, K., Jiang, H., Wen, L., He, Y., Lu, S., Wang, B., & Li, J. (2021). Current advances in anthocyanins: Structure, bioactivity and human health. *Journal of Food and Nutrition Research, 60*(3), 203–216.

Mattioli, R., Francioso, A., Mosca, L., & Silva, P. (2020). Anthocyanins: A comprehensive review of their chemical

properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Molecules, 25*(17), 3809.

Mauray, A., Felgines, C., Morand, C., Mazur, A., Scalbert, A., & Milenkovic, D. (2012). Bilberry anthocyanin-rich extract alters expression of genes related to atherosclerosis development in aorta of apo E-deficient mice. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 22(1), 72-80.

Nassour, R., Ayash, A., & Al-Tameemi, K. (2020). Anthocyanin pigments: Structure and biological importance. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences, 13*(4), 45–57.

Ockermann, P., Headley, L., Lizio, R., & Hansmann, J. (2021). A review of the properties of anthocyanins and their influence on factors affecting cardiometabolic and cognitive health. *Nutrients, 13*(8), 2831.

Qi, Q., Chu, M., Yu, X., Xie, Y., Li, Y., Du, Y., Liu, X., Zhang, Z., Shi, J., & Yan, N. (2023). Anthocyanins and proanthocyanidins: Chemical structures, food sources, bioactivities, and product development. *Food Reviews International, 39*(7), 4581–4609.

Pervaiz, T., Jiu, S., Faghihi, F., Haider, M. S., & Fang, J. (2017). Naturally occurring anthocyanin, structure, functions and biosynthetic pathway in fruit plants. *Journal of Plant Biochemistry & Physiology, 5*(2), 1-9.

Reis, J. F., Monteiro, V. V. S., de Souza Gomes, R., do Carmo, M. M., da Costa, G. V., Ribera, P. C., & Monteiro, M. C. (2016). Action mechanism and cardiovascular effect of anthocyanins: a systematic review of animal and human studies. Journal of Translational Medicine, 14(1), 1-16.

Qin, Y., Xia, M., Ma, J., Hao, Y., Liu, J., Mou, H., ... & Ling, W. (2009). Anthocyanin supplementation improves serum LDL-and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic

subjects. The American journal of clinical nutrition, 90(3), 485-492.

Saini, R. K., Khan, M. I., Shang, X., Kumar, V., Kumari, V., Kesarwani, A., & Ko, E. Y. (2024). Dietary sources, stabilization, health benefits, and industrial application of anthocyanins—A review. Foods, 13(8), 1227.

Ockermann, P., Headley, L., Lizio, R., & Hansmann, J. (2021). A review of the properties of anthocyanins and their influence on factors affecting cardiometabolic and cognitive health. Nutrients, 13(8), 2831.

Thompson, K., Hosking, H., Pederick, W., Singh, I., & Santhakumar, A. B. (2017). The effect of anthocyanin supplementation in modulating platelet function in sedentary population: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *British Journal of Nutrition, 118*(5), 368–374.

Tian, Z., Li, K., Fan, D., Zhao, Y., Gao, X., Ma, X., Xu, L., Shi, Y., Ya, F., Zou, J., Wang, P., Mao, Y., Ling, W., & Yang, Y. (2021). Dose-dependent effects of anthocyanin supplementation on platelet function in subjects with dyslipidemia: A randomized clinical trial. *EBioMedicine, 70*, 1-10.

Yadav, S., Sharma, A., Bishnoi, S., Gaur, M., Tomar, D., & Kumar, A. (2026). The role of anthocyanins in cardiovascular health: a review. Current Cardiology Reviews, 22(2), 114-130.

Yang, Y., Shi, Z., Reheman, A., Jin, J. W., Li, C., Wang, Y., Andrews, M. C., Chen, P., Zhu, G., Ling, W., & Ni, H. (2012). Plant food delphinidin-3-glucoside significantly inhibits platelet activation and thrombosis: Novel protective roles against cardiovascular diseases. *PLoS ONE, 7*(5), 1-12.

Zhao, Y., Wang, L., Huang, Y., Evans, P. C., Little, P. J., Tian, X., ... & Xu, S. (2024). Anthocyanins in vascular health and disease: mechanisms of action and therapeutic potential. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 84(3), 289-302.

BÖLÜM III

RESVERATROLUN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1. Giriş

Resveratrol (3,4′,5-trihidroksistilben), çeşitli bitki türlerinde doğal olarak bulunan polifenolik bir bileşiktir. Bitkilerde yaralanma, mantar enfeksiyonları ve ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma gibi stres koşullarına karşı savunma yanıtı olarak sentezlenir. Bu nedenle resveratrol aynı zamanda bir fitoaleksin olarak tanımlanır. *Cyperaceae, Dipterocarpaceae, Vitaceae* ve *Gnetaceae* familyalarına ait yaklaşık 72 bitki türünde tespit edilmiştir. Başta kırmızı üzüm, dut, siyah frenk üzümü, yaban mersini, Amerikan yaban mersini (*Lingonberry*), Japon düğün

çiçeği, çilek, ahududu, elma ve yer fıstığı olmak üzere gibi birçok meyve ve besinde yaygın olarak bulunmaktadır (Gerszon & ark., 2014). Resveratrol ilk kez 1939 yılında Japon bilim insanı Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum* bitkisinin kökünden izole edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda *Polygonum cuspidatum* (Japon düğün çiçeği) bitkisinin köklerinden yüksek miktarda izole edilmiştir (Summerlin & ark., 2015; Tian & Liu, 2019).

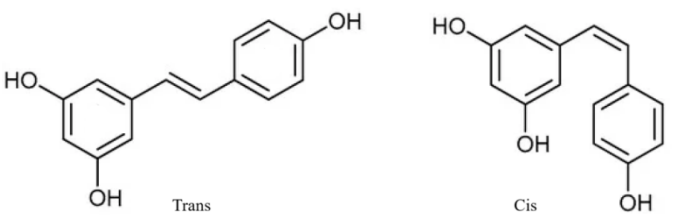
Son yıllarda resveratrol, antiinflamatuvar, antioksidan, antineoplastik, antidiyabetik, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkileri ile farmakoloji, moleküler biyoloji ve nutrasötik alanlar gibi birçok disiplinde araştırmaların odağı hâline gelmiştir. Başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Li & ark., 2024). Resveratrol bu etkilerini oksidatif stresi azaltarak, programlı hücre ölümünü (apoptoz) düzenleyerek, mitokondriyal fonksiyonu koruyarak ve anjiyogenez süreçlerini kontrol ederek göstermektedir (Shaito & ark., 2020; Smoliga & ark., 2011).

Resveratrolün kardiyoprotektif, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Kardiyoprotektif etkisinin temel mekanizması; trombosit agregasyonunu inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte resveratrol, endotelyal fonksiyonu iyileştirerek, reaktif oksijen türlerini (ROS) süpürerek, inflamasyonu azaltarak ve lipit profilini düzenleyerek kardiyovasküler hastalıkların gelişimini engelleyici etki göstermektedir. Bu etkiler, mitokondriyal fonksiyonun korunması, antioksidan enzimlerin (örneğin peroksidaz ve süperoksit dismutaz) ekspresyonunun artırılması ve nitrik oksit (NO) üretiminin modülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (Shaito & ark., 2020).

2. Resveratrolün Genel Özellikleri

Resveratrol, stilben iskeletine sahip, üç fenolik hidroksil grubu içeren bitkisel kökenli bir polifenolik bileşiktir. Doğal olarak çeşitli bitkilerde bulunabileceği gibi laboratuvar ortamında sentetik olarak da üretilebilmektedir. Bileşiğin IUPAC adı 5-[(E)-2-(4-hidroksifenil)etenil]benzen-1,3-diol, moleküler formülü $C_{14}H_{12}O_3$ ve moleküler ağırlığı 228,24 g/mol'dür. Kimyasal tanımlayıcıları arasında; CAS numarası 501-36-0, EC numarası 610-504-8, ChEBI kimliği 27881 ve PubChem ID'si 445154'dür. Yapısal olarak iki aromatik halka arasında etilenik bir köprü içeren stilben iskeletine sahiptir (Fiod Riccio & ark., 2020; Li & ark., 2024; PubChem, 2026).

Kimyasal olarak resveratrol *cis ve trans* olmak üzere iki izomerik formda bulunur. Trans-resveratrol biyolojik açıdan daha aktif ve doğada daha yaygın olan formudur. Trans-resveratrol**,** (E)-resveratrol ve 3,4′,5-trihidroksistilben olarak da adlandırılır. Bu form, maya (*Saccharomyces cerevisiae*) ekstraktlarından rekombinant olarak elde edilir. Endüstride gıda takviyelerinin hazırlanması ve kozmetik ürünlerde kullanılır. Trans-resveratrol ısı, ışık veya ultraviyole radyasyona (UV) maruziyet durumunda cis formuna izomerize olabilmektedir. Bu özellik, bileşiğin depolanması, formülasyonu ve biyoyararlanımı açısından kritik bir öneme sahiptir (Li & ark., 2015).



Figür 1. Resveratrolün kimyasal yapısı (Ispiryan & ark., 2024).

Resveratrol, fiziksel özellikleri bakımından oda sıcaklığında katı halde bulunur. Metanolden kristalize edildiğinde kirli beyaz renkte, ince toz formunda ve genellikle yüksek saflıktadır (> %99). Bileşiğin erime noktası 253–255 °C'dir. Termal açıdan yüksek bir stabiliteye sahiptir. Bununla birlikte, resveratrolün içerdiği fenolik hidroksil gruplarının varlığı ona polar bir karakter ve hidrofobik özellik kazandırmaktadır. Bileşiğin sudaki çözünürlüğü oldukça düşüktür (yaklaşık 3 mg/100 mL) (Gerszon & ark., 2014). Buna karşılık etanol, dimetil sülfoksit (DMSO) ve dimetilformamid (DMF) gibi organik çözücülerde yüksek oranda çözünürlük göstermektedir (yaklaşık 65 mg/mL). Bu durum özellikle deneysel çalışmalarda kullanımını kolaylaştırmaktadır (PubChem, 2026; Sales & Resurreccion, 2014).

3. Resveratrolün Biyosentezi

Resveratrol bitkilerde UV ışını, mekanik yaralanma veya kimyasal stres gibi dış uyaranlara karşı bir savunma yanıtı (fitoaleksin) olarak fenilpropanoid yolunun bir parçası olarak sentezlenir. Bu süreç temel olarak dört ana enzimatik basamaktan oluşur: i) fenilalanin amonyak liyaz (PAL), ii) sinamik asit 4-hidroksilaz (C4H), iii) 4-kumarat-CoA ligaz (4CL) ve iv) resveratrol sentaz (RS veya stilben sentaz). Biyosentezin ilk basamağında, fenilalanin, PAL enzimi aracılığıyla oksidatif deaminasyona uğrayarak sinnamik asite dönüştürülür. Ardından sinnamik asit, C4H enzimi tarafından hidroksillenerek p-kumarik asiti oluşturur. Oluşan p-kumarik asit, 4CL enzimi aracılığıyla koenzim A ile aktive edilerek p-kumaroyl-CoA'ya dönüştürülür. Biyosentezin son ve kritik basamağında ise stilben sentaz (STS) enzimi, bir molekül p-kumaroyl-CoA ile üç molekül malonil-CoA'yı kondenzasyon reaksiyonuna sokarak resveratrolün sentezini gerçekleştirir (Hasan & ark., 2013; Keylor & ark., 2015; Sales & Resurreccion, 2014).

4. Resveratrolün Doğal Kaynakları

Resveratrol ilk olarak Japon bilim insanları tarafından *Veratrum grandiflorum* bitkisinin köklerinde saptanmış, daha sonra Çin'de binlerce yıldır geleneksel tıpta kullanılan önemli bir bitki olan *Polygonum cuspidatum* köklerinden izole edilmiştir (Summerlin & ark., 2015). Resveratrol 70'ten fazla bitki türünde bulunmaktadır. Başlıca kaynakları arasında üzüm ve üzüm ürünleri, yer fıstığı, çilek, yaban mersini, bazı dutsu meyveler, kakao, ceviz ve *Polygonum cuspidatum* (Japon knotweed) bitkisinden elde edilen bitkisel çay yer almaktadır (Gligorijević & ark., 2021) (Tablo 7). Itadori çayı olarak da bilinen bu çay, Japonya ve Çin'de yüzyıllardır kalp hastalıkları ve inmenin tedavisinde kullanılmaktadır (Balanov & ark., 2021; Shaito & ark., 2020).

Resveratrol, bitkilerde çevresel stres faktörleri ve patojen saldırılarına yanıt olarak sentezlenmektedir. Patojenle karşılaşmamış tanelerde hemen hemen hiç tespit edilmez. Bununla birlikte resveratrol, enfeksiyonlara karşı savunmada görev alan tek stilben bileşiği olmayıp çeşitli stilben türevlerinin sentezinde ana bileşik (viniferinin öncülü) olarak işlev görmektedir (Bhat & ark., 2021).

Resveratrol, bitkilerin kök, gövde, yaprak, çiçek, meyve ve tohum gibi çeşitli kısımlarından ekstrakte edilir. Özellikle kırmızı üzüm resveratrol içeriği (50-100 mg/kg) bakımından zengin bir kaynak olarak kabul edilmektedir (Tian & Liu, 2020). Resveratrol miktarı, üzüm çeşidi, genotip, iklim koşulları, coğrafi bölge, yetiştirme sezonu, olgunlaşma koşulları ve *Botrytis cinerea* gibi mantar enfeksiyonlarının varlığı gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Hasan & Bae, 2017; Sieman & Creasy, 1992). Resveratrol, üzümün kabuk dokusunda baskın olarak bulunmaktadır. Bu durum **k**ırmızı şarap üretiminde büyük önem taşımaktadır. Üzümün fermantasyonu sonucu elde edilen farklı

şarap türlerinde resveratrol miktarları değişkenlik göstermektedir. Genellikle kırmızı şarap, beyaz ve roze şaraplara kıyasla daha yüksek konsantrasyonda resveratrol içermektedir (Cho & ark., 2006; Ispiryan & ark., 2024). Kırmızı şarapta trans izomeri baskın şekilde bulunur ve konsantrasyonu genellikle 0,1–15 mg/L arasında değişir. Fenolik bir bileşik olan resveratrol, kırmızı şarabın antioksidan kapasitesine katkıda bulunur ve bu özelliği nedenle insanlarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Balanov & ark., 2021). "Fransız paradoksu" olarak tanımlanan bu durum Güney Fransa halkının doymuş yağ açısından zengin bir beslenme alışkanlığına sahip olmalarına rağmen kalp hastalığına yakalanma oranlarının beklenenden düşük olmasını ifade etmektedir (Berman & ark., 2017).

Tablo 7. Çeşitli gıdalardaki resveratrol miktarları

Gıda	Resveratrol miktarı
Yaban mersini	3 mg/100 g
Turna yemişi	1,92 mg/100 g
Kırmızı frenk üzümü	1,57 mg/100 g
Çilek	0,35 mg/100 g
Siyah üzüm	0,15 mg/100 g
Yeşil üzüm	0,02 mg/100 g
Bitter çikolata	0,04 mg/100 g
Antep fıstığı	0,11 mg/100 g
Yer fıstığı	0,04 mg/100 g
Kırmızı üzüm şarabı	0,27 mg/100 mL
Pembe üzüm şarabı	0,12 mg/100 mL
Beyaz üzüm şarabı	0,04 mg/100 mL

Kaynak: Gligorijević & ark., 2021.

Resveratrol içeren önemli bitkisel kaynaklardan bir diğeri yer fıstığıdır. Yer fıstığında resveratrol konsantrasyonu, kültivar**,** yetiştirme dönemi**,** çevresel koşullar ve yer fıstığının olgunluk düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Resveratrol yer

fıstığının tohum kabuğunda, embriyo ve çekirdeğe kıyasla daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır**.** Ayrıca işlenmiş yer fıstığı ürünlerinde resveratrol içeriği değişkenlik göstermekte olup haşlanmış yer fıstığının en yüksek resveratrol konsantrasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (King & ark., 2006). Yapılan araştırmalar trans-resveratrolün bitter çikolata ve kakao likörü gibi kakao bazlı ürünlerde de tespit edildiğini göstermektedir (Counet & ark., 2006).

5. Resveratrolün Günlük Alımı ve Yasal Düzenlemeler

Avrupa Birliği (AB) resveratrol (özellikle sentetik trans-resveratrol formu) içeren gıda takviyelerini "yeni gıda" (novel food) kapsamında değerlendirmiştir. Yeni gıdalar, 1997 yılından önce AB'de insan gıdası olarak yaygın şekilde kullanılmamış olan ürünlerdir. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 kapsamında listelenen yeni gıdalar AB'de satışa sunulabilmektedir. Resveratrol içeren gıda takviyelerinin etiketinde "trans-resveratrol" ifadesinin yer almalı ve ayrıca ilaç kullanan bireylerin ürünü yalnızca tıbbi gözetim altında tüketmeleri gerektiğine ilişkin bir uyarı bulunmalıdır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından yapılan bilimsel risk değerlendirmesinde gıda takviyeleri kategorisinde trans-resveratrolün yetişkin bireylerde günlük maksimum 150 mg'a kadar alınabileceği belirtilmiştir. (Bensa & ark., 2023). EFSA paneli, resveratrolün insan beslenmesinde besinsel olarak anlamlı bir rolü olmadığını ve bu alım seviyelerinin beslenme açısından dezavantaj oluşturmadığını belirtmiştir. EFSA'nın genotoksisite test stratejilerine göre; in vivo genotoksisite testinin negatif sonuç vermesinin, in vitro kromozomal aberasyon testlerindeki pozitif sonuçların temelindeki endişeyi ortadan kaldırmıştır. Bununla birlikte hayvan çalışmalarında vücut ağırlığı kazanımında azalma gözlemlenmiş olup, subkronik toksisite çalışmaları temel alınarak hesaplanan

marj-of-exposure (MOE) değeri 172 olarak bulunmuş ve güvenlik açısından yeterli kabul edilmiştir (EFSA, 2016).

Kanada'da resveratrolün kullanımı ürün kategorisine göre iki farklı şekilde düzenlenmektedir. Health Canada Gıda ve Beslenme Direktörlüğü, resveratrolün günlük 4 mg ve altındaki miktarlarını "güvenli kullanım geçmişine sahip gıda bileşeni" olarak tanımlamıştır. Bu nedenle, içecek ve bar gibi "zenginleştirilmiş gıdalar" (supplemented foods) için alım düzeyi günlük 4 mg ile sınırlandırılmıştır. Bu miktarın üzerindeki kullanımlar uzun dönemli güvenlik verisi yetersizliği gerekçesiyle reddedilmiştir. Ancak, kapsül veya tablet formundaki "Doğal Sağlık Ürünleri" (Natural Health Products) kategorisinde yetişkinler için onaylanan monograflar günlük 1.000 mg'a kadar alınmasına izin verilmektedir (Health Canada, 2024; Health Canada, 2025).

6. Resveratrolün Biyolojik Etkileri

Antiinflamatuvar Etkileri

İnflamatuvar yanıt, birden fazla hücre tipinin ve çeşitli mediyatör sinyallerinin yer aldığı çok aşamalı bir süreçtir. İnflamasyon, mikroorganizmaların invazyonu veya doku hasarı gibi çeşitli tehlike sinyalleri tarafından tetiklenebilen adaptif bir yanıttır. Ekzojen ve endojen kaynaklı sinyal molekülleri; patojen ilişkili moleküler kalıplar (PAMP'ler) ve hasarla ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'ler) olarak adlandırılmaktadır. Bu süreçte aktive olan sinyal yolakları, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Nitekim birçok çalışma, resveratrolün inflamatuvar yanıtı; arakidonik asit (AA) yolu**,** nükleer faktör kappa B (NF-κB)**,** mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi çeşitli sinyal yolakları aracılığıyla modüle ettiğini göstermektedir (Meng & ark., 2021).

Resveratrolün antiinflamatuvar etkileri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun ve inflamasyon sırasında iNOS

aracılığıyla gerçekleşen aşırı nitrik oksit (NO) üretiminin baskılanmasıyla ilişkilendirilmektedir. ROS birikimine bağlı gelişen oksidatif stres, kronik inflamasyon ve kanser gibi birçok hastalıkta inflamasyonu artıran önemli bir faktördür. Çalışmalar, resveratrolün aktive makrofajlarda NO üretimini ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu (protein ve mRNA düzeyinde) belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Ayrıca, diyetle alınan resveratrolün serbest radikalleri temizlediği ve SOD, CAT ve GPX gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Bhat & ark., 2001; Tsai & ark., 1999; Godos & ark., 2024; Gal & ark., 2021).

Yapılan in vitro çalışmalar resveratrolün kalp dokusunda anti-inflamatuvar etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu etkiler, TNF-α ile uyarılmış ve resveratrol ile muamele edilmiş insan koroner arter endotel hücrelerinde**,** hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1)**,** indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve IL-1β mRNA ekspresyonunun inhibisyonu ile kanıtlanmıştır**.** Resveratrolün TNF-α ve IL-6 tarafından indüklenen monosit adezyon artışını inhibe ettiği ve böylelikle pro-inflamatuvar NF-κB seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (de Sá Coutinho & ark., 2018; Huang & ark., 2017).

Transvers aort daraltma (TAC) cerrahisi ile basınç yüklenmesi (PO) oluşturularak kalp yetmezliği geliştirilen farelere 28 gün boyunca 10 mg/kg/vücut ağırlığı dozunda oral resveratrol uygulandığı çalışmada, resveratrol uygulanan grupta sol ventrikülde makrofaj ve mast hücre infiltrasyonunun anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir (Gupta & ark., 2014).

Antioksidan Etkileri

Oksidatif stres**,** hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS**)** ile bunları etkisiz hâle getiren antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması durumudur. Oksidatif stres,

aterosklerotik plak oluşumu, iskemi-reperfüzyon hasarı, kardiyak yeniden şekillenme (hipertrofi ve fibroz) ve kalp yetmezliği gibi farklı kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu durum genellikle düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonuna yol açan serbest radikal üretimi ile karakterizedir (Carrizzo & ark., 2013).

Resveratrol, güçlü antioksidan etkisi ile oksidatif stresi azaltmakta ve bu sayede kalp damar sistemini oksidatif hasara karşı korumaktadır. Bu antioksidan etki ile LDL'nin oksidasyonunu engelleyerek aterosklerotik süreçleri yavaşlatmakta ve kalp dokusunu serbest radikallerin zararlarından korumaktadır (Bhat & ark., 2001). Resveratrol, hücreleri oksidatif hasara karşı koruyabilmek için radikal süpürücü olarak etki göstermektedir. Resveratrol *in vitro* sistemlerde süperoksit ($O_2^{\bullet -}$), hidroksil (•OH), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit dahil olmak üzere çeşitli serbest radikalleri doğrudan temizleme yeteneğine sahiptir (Gal & ark., 2021). Resveratrol bu antioksidan etkisini farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Bu kapsamda, reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan temizleyebilmekte, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi ROS metabolizmasında görev alan enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesini artırmakta ve aynı zamanda ROS üretiminde rol oynayan enzimlerin aktivitesini azaltabilmektedir (Carrizzo & ark., 2013).

Resveratrolün antioksidan aktivitesi, fenolik OH gruplarının redoks özellikleri ve elektron delokalizasyonu oluşturabilme kapasitesi ile yakından ilişkilidir. Bu antioksidan etki; i) NADPH oksidaz aracılı reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin azalması ve bunun sonucu oksidaz aktivitesi ve ekspresyonunun düşmesi, ii) süperoksit biyosentezinin baskılanması, iii) tetrahidrobiopterin sentezinde görevli guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz I enziminin yukarı regülasyonu ve endotelyal nitrik oksit sentaz

(eNOS) aktivitesinin modülasyonu, iv) çeşitli antioksidan enzimlerin ekspresyonunun artırılması ve v) süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) aktivitelerinin artırılması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar, Nrf-2, aktivatör proteinler (AP-1) ve SIRT1 gibi çeşitli nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlar. SIRT1, oksidatif strese karşı direnç yanıtını yönlendiren önemli bir metabolik sensördür (Constantinescu & Mihis, 2023).

Resveratrol, NADPH oksidazın ekspresyonu ve aktivitesini aşağı regüle ederek bu enzim aracılığıyla oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini inhibe eder. Ayrıca mitokondriyal biyogenezi uyarır ve böylece mitokondri başına düşen elektron akışını azaltır ve mitokondri kaynaklı ROS oluşumunu düşürür (Beauloye & ark., 2011; Csiszar & ark., 2009). Bununla birlikte resveratrol, tetrahidrobiopterin (BH_4) biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan GTP siklohidrolaz I'in (GCH1) ekspresyonunu artırarak BH_4 düzeylerini yükseltebilir. Bu etki, endotelyal nitrik oksit sentazın (eNOS) eşleşmesinin korunmasına katkıda bulunarak süperoksit üretimini azaltabilir ve NO'nun biyoyararlanımını artırabilir (Xia & ark., 2017). Resveratrolün *in vivo* ortamdaki koruyucu etkilerinin büyük bir kısmı gen düzenlenmesi yoluyla gerçekleşmektedir. Yüksek kalorili diyetle beslenen farelerin karaciğer örneklerinde yapılan tüm genom mikroarray çalışmasında, toplam 41.534 genin 782'sinin ekspresyon düzeyinin resveratrol tedavisi ile anlamlı şekilde değiştiği gösterilmiştir (Baur & ark., 2006).

Endotel Fonksiyonu ve Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), hücre zarından kolayca geçebilen küçük lipolitik bir molekül olup vazodilatasyon, vasküler düz kas hücre büyümesinin inhibisyonu ve kalp hücrelerinin fonksiyonel düzenlenmesi gibi önemli biyolojik rollere sahiptir. Resveratrolün

kardiyovasküler sisteme üzerine etkisi endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığıyla NO üretimini artırması ile gerçekleşmektedir. Resveratrol, eNOS ekspresyonunu artırarak, eNOS enzim aktivitesini uyararak ve eNOS'un fonksiyon kaybını tersine çevirerek NO üretimini destekler. Ayrıca oksidatif stresi azaltarak süperoksit oluşumu ve NO'nun inaktivasyonunu engeller. Bu sayede NO'nun biyoyararlanımını artırır. Bununla birlikte NO sinyallemesinin iyileştirilmesi, damar endotel fonksiyonunun düzeltilmesi ile kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasına katkı sağlar (Abolfazli & ark., 2025).

Diyabet, iyi bilinen kardiyovasküler (KV) risk faktörüdür**.** Kronik hiperglisemi, mikro- ve makrovasküler komplikasyonlar, hızlanmış ateroskleroz, arteriyel intimal lipid birikimi, kronik inflamasyon ve oksidatif stres ile karakterizedir. Diyabet, nitrik oksit yolunu bozarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Bu da, diyabetik hastalarda ateroskleroz, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Nitrik oksit (NO); vazodilatasyonu artırarak, trombosit agregasyonunu azaltarak, lökosit rekruitmanını sınırlandırarak ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek kalp sağlığını korur. (Bonnefont-Rousselot, 2016). Resveratrolün gerek serbest radikalleri süpürmesi, gerekse NO biyoyararlanımını artırması yoluyla kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel faydalar sağlayabildiği bildirilmektedir (Frombaum & ark., 2012).

7. Resveratrolün Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH)**,** kalp ve kan damarlarını etkileyen hastalık grubunu ifade etmektedir. Bu hastalıklar arasında koroner kalp hastalığı (kalbi besleyen damarları etkileyen), serebrovasküler hastalık (beyni besleyen damarları etkileyen), periferik arter hastalığı (bacak ve kolları besleyen damarları

etkileyen), romatizmal kalp hastalığı (Streptococcus enfeksiyonuna bağlı gelişen kalp hasarı), genetik kalp hastalıkları (yapısal malformasyonlar) ile tromboz ve emboli (kan pıhtısı oluşumu) yer almaktadır. Edinsel kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en yaygın neden ateroskleroz olarak kabul edilmektedir (Gligorijević & ark., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya genelinde her yıl kardiyovasküler hastalıklardan ölen insan sayısının diğer tüm nedenlerden daha fazla olduğu bildirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle her 34 saniyede bir kişi hayatını kaybetmektedir. 2023 yılında 919.032 kişinin KVH'lara bağlı öldüğü bildirilmiştir. Bu durum her üç ölümden birine karşılık gelmektedir. Kalp hastalıkları aynı zamanda sağlık hizmetleri ve ilaç maliyeti açısından ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. ABD'inde 2021–2022 yıllarında sağlık maliyetlerin 168 milyar doları aştığı bildirilmiştir (CDC, 2024).

Buna karşın Fransız halkının yüksek yağlı beslenme ve yoğun sigara tüketimine rağmen koroner kalp hastalıklara (CHD) yakalanma riskinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Literatürde Fransız Paradoksu olarak adlandırılan bu durum genellikle polifenolik bileşikler açısından zengin gıda tüketimi ile ilişkilendirilmektedir. Resveratrol ile Fransız Paradoksu arasındaki bu bağlantı, resveratrolün kardiyovasküler sağlığı iyileştirme potansiyeline yönelik çalışmalara büyük ilgi uyandırmıştır. Nitekim yapılan pek çok çalışma üzüm suyu ve diğer üzüm ürünlerinin tüketiminin bazı mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını göstermektedir. Bu mekanizmalar arasında kan akışının artması, oksidatif stresin azalması ve inflamasyonun baskılanması yer almaktadır (Berman & ark., 2017; Bhat & ark., 2001).

Ateroskleroz Üzerine Etkisi

Ateroskleroz, arter duvarının intima tabakasını etkileyen lipid birikimi, düz kas hücrelerinin proliferasyonu/migrasyonu ve kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Bu süreç, damar lümeninde daralma ve/veya trombüs oluşumuna yol açarak koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme gibi klinik tablolara neden olabilmektedir (Gal & ark., 2021). Ateroskleroz, miyokard enfarktüsü (MI) ve kalp yetmezliği (HF); dünya genelinde mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Mevcut kanıtlar, resveratrolün ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği hayvan modellerinde kardiyoprotektif etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Her ne kadar resveratrol ile ilgili klinik çalışmalar umut verici sonuçlar sunmuş olsa da, elde edilen kanıtlar henüz klinik uygulamaya geçiş için yeterli düzeyde değildir (Raj & ark., 2021).

Resveratrolün ateroskleroz riskinin azaltılmasındaki etkili rolü; toplam kolesterol (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-C), apolipoprotein B (Apo B), lipoprotein(a) [Lp(a)], serbest yağ asitleri (FFA) ve trigliserit (TG) düzeylerini azaltma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca "iyi kolesterol" olarak bilinen yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) artırdığı bildirilmiştir (Fan & ark., 2022). Aterosklerozun oluşumunda en kritik olaylardan biri, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonudur. Resveratrol güçlü antioksidan özelliği sayesinde serbest radikalleri temizleyerek ve metalleri şelatlayarak LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde inhibe etmektedir (Bhat & ark., 2001; Bonnefont-Rousselot, 2016).

Resveratrol antioksidan etkisi ile LDL'nin oksidasyonunu azaltarak damar duvarında plak oluşumunu engellemeye yardımcı olmaktadır. ApoE eksik farelerde yapılan çalışmada, resveratrol tedavisinin toplam kolesterol ve LDL-C seviyelerini düşürdüğü,

HDL-C düzeylerini artırdığı ve HDL/TC oranını iyileştirdiği görülmüştür**.** Bununla birlikte plazma paraoksonaz (PON) aktivitesini artırırken, karaciğerde HMG-CoA redüktaz aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca resveratrolün, aterosklerotik lezyonları ve periarteriyel yağ birikimini azalttığı ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu düşürerek inflamasyonu sınırladığı bildirilmiştir**.** Bu bulgular, resveratrolün apoE eksik farelerde anti-aterojenik ve hipokolesterolemik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Do & ark., 2008).

Ateroskleroz üzerine resveratrolün etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 44 sağlıklı birey 30 gün boyunca resveratrol içeren bir takviye (400 mg trans-resveratrol, 400 mg üzüm kabuğu ekstraktı ve 100 mg kuersetin) veya selüloz plasebo (PLA) almak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası açlık kan örneklerinde çeşitli biyobelirteçler incelenmiştir. Çalışma sonucunda, resveratrol takviyesi alan grupta endotel hücrelerinde pro-inflamatuvar ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azaldığı**,** özellikle VCAM, ICAM ve IL-8 mRNA düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Ayrıca, plazma IFN-γ düzeylerinde ve açlık insülin konsantrasyonunda anlamlı azalmalar şekillendiği, plasebo grubunda ise bu parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar, resveratrolün endotel aktivasyonunu azaltarak inflamasyonu baskılayabileceğini ve metabolik parametreleri iyileştirerek aterosklerozun erken evrelerine karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Agarwal & ark., 2012).

Trombosit Agregasyonu İnhibisyonu Üzerindeki Etkileri

Trombositler, kemik iliğinde megakaryositlerden üretilen çekirdeksiz hücrelerdir. Bu hücreler kanamayı durdurmak için hasarlı damar bölgelerinde birikir ve agregasyon gösterirler. Trombositler, adenozin difosfat (ADP), kollajen ve trombin gibi

çeşitli uyarıcı faktörlerle aktive olduklarında damar hasarını kapatarak hemostatik tıkaç oluştururlar. Ancak aşırı trombosit agregasyonu, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (King & ark., 2006). Resveratrolün kardiyoproteksiyonundaki en çok kabul gören mekanizma, trombosit agregasyonunun inhibisyonudur. Resveratrol, trombositlerin birbirine yapışması ve pıhtılaşmasını engelleyerek damar tıkanıklığı ve kardiyovasküler hastalık riskine karşı koruyucu etki göstermektedir (Bhat & ark., 2001). Trombositler normalde damar hasarını kapatmak için kollajen ve fibrinojene yapışırlar. Ancak aşırı aktivasyon, örneğin lipopolisakkarit (LPS) veya LPS + trombin ile uyarılma, trombositlerin gereğinden fazla yapışmasına yol açmaktadır. Trombositlerin önceden resveratrol ile muamele edilmesinin, kollajen ve fibrinojene yapışmayı inhibe ettiği bildirilmiştir (Olas & ark., 2002).

Bununla birlikte, trans-resveratrolün trombin ile uyarılmış insan trombositlerinde kalsiyum girişini inhibe ederek trombosit agregasyonunu engellediği bildirilmiştir. Yüksek riskli vasküler hastalarda ciddi vasküler olayların yaklaşık %20'sinin, aspirinin (ASA) trombosit agregasyonunu yeterince baskılayamamasından kaynaklandığı ifade edilmektedir. Resveratrolün ise hayvan modellerinde trombosit agregasyonunu inhibe ederek kardiyoprotektif etki gösterdiği ortaya konmuştur (Dobrydneva & ark., 1999).

Resveratrolün aspirin dirençli (ASA-R) hastalarda etkisinin araştırıldığı çalışmada, resveratrolün adenozin difosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyonu üzerinde sınırlı etki gösterdiği; buna karşılık ASA-R trombositlerinde kollajen ve epinefrin ile indüklenen agregasyonu anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir. Aspirin duyarlı (ASA-S) trombositlerde ise etkinin daha sınırlı olduğu gözlenmiştir (Stef & ark., 2006).

Miyokardiyal İskemi Üzerindeki Etkileri

Miyokardiyal iskemi**,** kalp kası (miyokard) dokusuna yeterli oksijen ve besin taşınamaması durumudur. Resveratrol, miyokardiyal iskemi koşullarında belirgin kardiyoprotektif etki göstermektedir. Bu etki; trombosit agregasyonunun inhibisyonu, kas dokusunun iskemi-reperfüzyon (IR) hasarına karşı önceden hazırlanması ve infarkt bölgesinde doku rejenerasyonunun desteklenmesi mekanizmaları ile açıklanmaktadır. (Bonnefont-Rousselot, 2016). Preklinik çalışmalar resveratrol tedavisinin infarkt boyutu ve aritmileri azalttığı, IR kaynaklı hasara karşı kalp dokusunu koruduğu bildirilmiştir (Hung & ark., 2004; Shalwala & ark., 2014). Bu koruyucu etki, Akt ve Bcl-2 sinyal yollarının aktivasyonu ile hücre ölüm sinyallerinin hayatta kalma sinyallerine dönüştürülmesiyle açıklanmaktadır. Resveratrolün kardiyoprotektif etkileri yalnızca IR modelleriyle sınırlı kalmamış olup resveratrolün sol ön inen koroner arter ligasyonu ile oluşturulan infarkt modellerinde, infarkt boyutunu azalttığı ve kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Das & ark., 2005).

Resveratrolün miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (MIR) hasarı üzerindeki kardiyoprotektif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, izole sıçan kalpleri Langendorff sistemi kullanılarak incelenmiş ve perfüzyon çözeltisine 10 μM resveratrol eklenmiştir. İskemi ve reperfüzyon sürecinde resveratrol uygulamasının kalp fonksiyonları, infarkt boyutu, oksidatif stres belirteçleri ve aritmi gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, resveratrolün kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği, infarkt boyutu ve kardiyak hasar belirteçlerini azalttığı, oksidatif stresi baskıladığı ve aritmi insidansını düşürdüğü gösterilmiştir. Bu bulgular, resveratrolün iskemi-reperfüzyon sonrası kalpte kardiyoprotektif ve antiaritmik etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır **(**Kazemirad & Kazerani, 2020).

Kalp Yetmezliği Üzerindeki Etkileri

Son yıllarda kalp yetmezliği tedavilerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, bu durum hâlâ Batı ülkelerinde ciddi bir sağlık sorunları olmaya devam etmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında semptomları hafifletmek ve yaşam süresini uzatmak için yeni terapötik stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Resveratrolün post-infarkt dönemde isoproterenol (ISO) ile indüklenmiş fare kalp yetmezliği modelindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, bileşiğin pro-survival (Akt-1, GSK-3β), stres sinyal yolakları (p38-MAPK, ERK1/2, MKP-1) ve oksidatif stres belirteçleri (iNOS, COX-2 aktivitesi ve ROS oluşumu) üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca sol ventrikül fonksiyonu, kardiyak hipertrofi ve fibrozis üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Bulgular, resveratrol tedavisinin sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiğini; interstisyel fibrozis, kardiyak hipertrofi ve ISO ile artan plazma BNP düzeylerini azalttığını göstermiştir. ISO uygulamasının p38-MAPK, ERK1/2, COX-2, iNOS ve ROS aktivasyonunu artırdığı, buna karşılık Akt-1, GSK-3β ve MKP-1 fosforilasyonunu azalttığı; resveratrolün ise bu değişiklikleri tersine çevirerek kardiyoprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkilerin, pro-hipertrofik sinyal moleküllerinin inhibisyonu, miyokardiyal Ca^{2+} homeostazının düzenlenmesi, otofajinin modülasyonu ve oksidatif stres ile inflamasyonun azaltılması yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Riba & ark., 2017).

Farelerde sol koroner arter tıkanması ile miyokard enfarktüsü indüklenerek resveratrolün post-infarkt kalp yetmezliği üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, kalp yetmezliğinin gelişmesinden dört hafta sonra hayvanlara iki hafta süreyle düşük veya yüksek doz resveratrol (5 veya 50 mg/kg/gün), klorokin (otofaji inhibitörü) veya yüksek doz resveratrol ile klorokin

kombinasyonu uygulanmıştır. Elde edilen bulgular, özellikle yüksek doz resveratrolün sol ventrikül dilatasyonunu kısmen tersine çevirdiğini, kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini ve infarkt boyutunu azalttığını göstermiştir. Bu koruyucu etkilerin büyük ölçüde otofajinin artırılması ve AMPK/SIRT1 sinyal yolaklarının aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kanamori & ark., 2013).

Sonuç

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve bu hastalıkların gelişiminde oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar önemli rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması, hücresel yapıların zarar görmesine ve kardiyovasküler sistemin normal işleyişinin olumsuz etkilenmesine neden olabilmektedir. Bu bağlamda antioksidan bileşikler, oksidatif dengenin korunması ve kardiyovasküler fonksiyonların desteklenmesi açısından önemli araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır.

Bu kitapta ele alınan başta antosiyaninler, resveratrol olmak üzere karotenoidler, flavonoidler, , E vitamini ve koenzim Q10 gibi farklı antioksidan bileşikler; antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra endotel fonksiyonu, nitrik oksit biyoyararlanımı, kan basıncı, lipid metabolizması ve trombosit aktivitesi üzerindeki olası etkileri bakımından değerlendirilmiştir. Deneysel ve klinik araştırmalardan elde edilen bulgular, bu bileşiklerin çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler sağlığın desteklenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, antioksidanların biyolojik etkileri yalnızca serbest radikalleri etkisizleştirmeleriyle sınırlı olmayıp

bileşiğin kimyasal yapısına, biyoyararlanımına, metabolizmasına, dozuna ve bireysel özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir.

Antioksidan bileşiklere ilişkin mevcut kanıtlar umut verici olmakla birlikte, deneysel modellerde gözlenen olumlu sonuçların insanlarda her zaman benzer klinik yararlara dönüşmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik çalışmaların sonuçları; kullanılan bileşiğin türü ve dozu, uygulama süresi, araştırma grubunun özellikleri ve değerlendirilen kardiyovasküler sonuçlara bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

Kardiyovasküler sağlığın korunmasında temel yaklaşım, besin çeşitliliğini esas alan dengeli bir beslenme düzeninin ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesi olmalıdır. Sebze, meyve, tam tahıl, kuruyemiş ve diğer bitkisel besinlerden zengin bir beslenme modeli, antioksidanların yanı sıra lif, vitamin, mineral ve diğer biyoaktif bileşenlerin birlikte alınmasını sağlayarak bütüncül bir koruyucu yaklaşım sunmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, tütün ürünlerinden uzak durma, kan basıncının ve kan lipidlerinin kontrolü ile diğer değiştirilebilir risk faktörlerinin yönetimi de bu yaklaşımın ayrılmaz parçalarıdır.

Gelecekte gerçekleştirilecek geniş örneklemli, uzun süreli ve yüksek kaliteli klinik çalışmaların, farklı antioksidanların etki mekanizmalarının, uygun kullanım koşullarının ve uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Antioksidanların kardiyovasküler sağlık üzerindeki rolünün bilimsel kanıtlar ışığında değerlendirilmesi, hem koruyucu beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesi hem de gelecekteki araştırma alanlarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Kaynakça

Abolfazli, S., Karav, S., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2025). Regulatory effects of resveratrol on nitric oxide signaling in cardiovascular diseases. *Pharmacological Reports*, *77*(2), 355-374.

Agarwal, B., Campen, M. J., Channell, M. M., Wherry, S. J., Varamini, B., Davis, J. G., ... & Smoliga, J. M. (2013). Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: Clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium. International Journal of Cardiology, 166(1), 246-248.

Balanov, P. E., Smotraeva, I. V., Abdullaeva, M. S., Volkova, D. A., & Ivanchenko, O. B. (2021). Study on resveratrol content in grapes and wine products. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 247, p. 01063). EDP Sciences.

Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, *5*(6), 493-506.

Beauloye, C., Bertrand, L., Horman, S., & Hue, L. (2011). AMPK activation, a preventive therapeutic target in the transition from cardiac injury to heart failure. *Cardiovascular Research*, *90*(2), 224-233.

Bensa, M., Vovk, I., & Glavnik, V. (2023). Resveratrol food supplement products and the challenges of accurate label information to ensure food safety for consumers. *Nutrients*, *15*(2), 474.

Berman, A. Y., Motechin, R. A., Wiesenfeld, M. Y., & Holz, M. K. (2017). The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precision Oncology*, *1*(1), 35.

Bhat, K. P., Kosmeder, J. W., & Pezzuto, J. M. (2001). Biological effects of resveratrol. *Antioxidants & Redox Signaling*, *3*(6), 1041-1064.

Bonnefont-Rousselot, D. (2016). Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, *8*(5), 250.

CDC (2024). Heart Disease Facts. https://www.cdc.gov/heart-disease/data-research/facts-stats/index.html. Erişim: 20.03.2026

Carrizzo, A., Forte, M., Damato, A., Trimarco, V., Salzano, F., Bartolo, M., ... & Vecchione, C. (2013). Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food and Chemical Toxicology*, *61*, 215-226.

Cho, Y. J., Hong, J. Y., Chun, H. S., Lee, S. K., & Min, H. Y. (2006). Ultrasonication-assisted extraction of resveratrol from grapes. *Journal of Food Engineering*, *77*(3), 725-730.

Constantinescu, T., & Mihis, A. G. (2023). Resveratrol as a privileged molecule with antioxidant activity. *Food Chemistry Advances*, *3*, 100539.

Counet, C., Callemien, D., & Collin, S. (2006). Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. *Food Chemistry*, *98*(4), 649-657.

Csiszar, A., Labinskyy, N., Pinto, J. T., Ballabh, P., Zhang, H., Losonczy, G., ... & Ungvari, Z. (2009). Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *297*(1), H13-H20.

Das, S., Cordis, G. A., Maulik, N., & Das, D. K. (2005). Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of CREB-dependent Bcl-2 signaling via adenosine A3 receptor activation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *288*(1), H328-H335.

de Sá Coutinho, D., Pacheco, M. T., Frozza, R. L., & Bernardi, A. (2018). Anti-inflammatory effects of resveratrol: mechanistic insights. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(6), 1812.

Do, G. M., Kwon, E. Y., Kim, H. J., Jeon, S. M., Ha, T. Y., Park, T., & Choi, M. S. (2008). Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *374*(1), 55-59.

Dobrydneva, Y., Williams, R. L., & Blackmore, P. F. (1999). trans-Resveratrol inhibits calcium influx in thrombin-stimulated human platelets. *British Journal of Pharmacology*, *128*(1), 149-157.

EFSA (2016). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2016). Safety of synthetic trans-resveratrol as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal*, *14*(1), 4368.

Fan, S., Hu, Y., You, Y., Xue, W., Chai, R., Zhang, X., ... & Shi, J. (2022). Role of resveratrol in inhibiting pathological cardiac remodeling. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 924473.

Frombaum, M., Le Clanche, S., Bonnefont-Rousselot, D., & Borderie, D. (2012). Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie*, *94*(2), 269-276.

Fiod Riccio, B. V., Fonseca-Santos, B., Colerato Ferrari, P., & Chorilli, M. (2020). Characteristics, biological properties and analytical methods of trans-resveratrol: a review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, *50*(4), 339-358.

Gal, R., Deres, L., Toth, K., Halmosi, R., & Habon, T. (2021). The effect of resveratrol on the cardiovascular system from molecular mechanisms to clinical results. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(18), 10152.

Gerszon, J., Rodacka, A., & Puchała, M. (2014). Antioxidant properties of resveratrol and its protective effects in

neurodegenerative diseases. *Medical Journal of Cell Biology*, *4*(2), 97-117.

Gligorijević, N., Stanić-Vučinić, D., Radomirović, M., Stojadinović, M., Khulal, U., Nedić, O., & Ćirković Veličković, T. (2021). Role of resveratrol in prevention and control of cardiovascular disorders and cardiovascular complications related to COVID-19 disease: Mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. *Molecules*, *26*(10), 2834.

Godos, J., Romano, G. L., Gozzo, L., Laudani, S., Paladino, N., Dominguez Azpíroz, I., ... & Grosso, G. (2024). Resveratrol and vascular health: Evidence from clinical studies and mechanisms of actions related to its metabolites produced by gut microbiota. *Frontiers in pharmacology*, *15*, 1368949.

Gupta, P. K., DiPette, D. J., & Supowit, S. C. (2014). Protective effect of resveratrol against pressure overload-induced heart failure. *Food Science & Nutrition*, *2*(3), 218-229.

Hasan, M. M., Cha, M., Bajpai, V. K., & Baek, K. H. (2013). Production of a major stilbene phytoalexin, resveratrol in peanut (Arachis hypogaea) and peanut products: a mini review. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, *12*(3), 209-221.

Hasan, M. M., & Bae, H. (2017). An overview of stress-induced resveratrol synthesis in grapes: Perspectives for resveratrol-enriched grape products. *Molecules*, *22*(2), 294.

Health Canada. (2024). *Decision on resveratrol as a supplemental ingredient in foods.* Government of Canada. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/supplemented-foods/list-permitted-food-ingredients/information-ingredients-foods/decision-resveratrol.html Erişim: 28.02.2026

Health Canada. (2025). *Resveratrol: Natural Health Product Monograph*. Natural and Non-prescription Health Products

Directorate (NNHPD). Canada. https://coilink.org/20.500.12592/5m6f7cm Erişim: 28.02.2026

Huang, F. C., Kuo, H. C., Huang, Y. H., Yu, H. R., Li, S. C., & Kuo, H. C. (2017). Anti-inflammatory effect of resveratrol in human coronary arterial endothelial cells via induction of autophagy: Implication for the treatment of Kawasaki disease. *BMC Pharmacology and Toxicology*, *18*(1), 3.

Hung, L. M., Su, M. J., & Chen, J. K. (2004). Resveratrol protects myocardial ischemia–reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, *36*(6), 774-781.

Ispiryan, A., Kraujutiene, I., & Viskelis, J. (2024). Retaining resveratrol content in berries and berry products with agricultural and processing techniques. *Processes*, *12*(6), 1216.

Kanamori, H., Takemura, G., Goto, K., Tsujimoto, A., Ogino, A., Takeyama, T., ... & Minatoguchi, S. (2013). Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway. *The American Journal of Pathology*, *182*(3), 701-713.

Kazemirad, H., & Kazerani, H. R. (2020). Cardioprotective effects of resveratrol following myocardial ischemia and reperfusion. *Molecular Biology Reports*, *47*(8), 5843-5850.

Keylor, M. H., Matsuura, B. S., & Stephenson, C. R. (2015). Chemistry and biology of resveratrol-derived natural products. *Chemical Reviews*, *115*(17), 8976-9027.

King, R. E., Bomser, J. A., & Min, D. B. (2006). Bioactivity of resveratrol. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *5*(3), 65-70.

Li, W., Yuan, H., Liu, Y., Wang, B., Xu, X., Xu, X., ... & Chen, D. (2024). Current analytical strategies for the determination of resveratrol in foods. *Food Chemistry*, *431*, 137182.

Li, M., Kildegaard, K.R., Chen, Y., Rodriguez, A., Borodina, I., Nielsen, J. (2015). De novo production of resveratrol from glucose or ethanol by engineered Saccharomyces cerevisiae. *Metab. Eng. 32*, 1–11.

Liu, L. L., He, J. H., Xie, H. B., Yang, Y. S., Li, J. C., & Zou, Y. (2014). Resveratrol induces antioxidant and heat shock protein mRNA expression in response to heat stress in black-boned chickens. *Poultry Science*, *93*(1), 54-62.

Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L., & He, J. (2021). Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*, *26*(1), 229.

Olas, B., Wachowicz, B., Saluk-Juszczak, J., & Zieliński, T. (2002). Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thrombosis Research*, *107*(3-4), 141-145.

PubChem (2026). National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 445154, Resveratrol. Retrieved February 12, 2026 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol.

Raj, P., Thandapilly, S. J., Wigle, J., Zieroth, S., & Netticadan, T. (2021). A comprehensive analysis of the efficacy of resveratrol in atherosclerotic cardiovascular disease, myocardial infarction and heart failure. *Molecules*, *26*(21), 6600.

Rauf, A., Imran, M., Suleria, H. A. R., Ahmad, B., Peters, D. G., & Mubarak, M. S. (2017). A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. *Food & Function*, *8*(12), 4284-4305.

Riba, A., Deres, L., Sumegi, B., Toth, K., Szabados, E., & Halmosi, R. (2017). Cardioprotective effect of resveratrol in a postinfarction heart failure model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*(1), 6819281.

Sales, J. M., & Resurreccion, A. V. (2014). Resveratrol in peanuts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *54*(6), 734-770.

Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., ... & Pintus, G. (2020). Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(6), 2084.

Shalwala, M., Zhu, S. G., Das, A., Salloum, F. N., Xi, L., & Kukreja, R. C. (2014). Sirtuin 1 (SIRT1) activation mediates sildenafil induced delayed cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *PloS one*, *9*(1), e86977.

Sieman EH, Creasy LL. 1992. Concentration of phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic* 43:49–52.

Stef, G., Csiszar, A., Lerea, K., Ungvari, Z., & Veress, G. (2006). Resveratrol inhibits aggregation of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *48*(2), 1-5.

Smoliga, J. M., Baur, J. A., & Hausenblas, H. A. (2011). Resveratrol and health–a comprehensive review of human clinical trials. *Molecular nutrition & food research*, *55*(8), 1129-1141.

Summerlin, N., Soo, E., Thakur, S., Qu, Z., Jambhrunkar, S., & Popat, A. (2015). Resveratrol nanoformulations: challenges and opportunities. *International Journal of Pharmaceutics*, *479*(2), 282-290.

Tian, B., & Liu, J. (2020). Resveratrol: A review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *100*(4), 1392-1404.

Tsai, S. H., Lin-Shiau, S. Y., & Lin, J. K. (1999). Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFκB in macrophages by resveratrol. *British Journal of Pharmacology*, *126*(3), 673-680.


BİDGE