

Fındık Kabuğunun Fenolik Profili ve Biyoaktivitesi: Antioksidan, Antiinflatuvar ve Enzim İnhibisyon Potansiyeli

Adem DEMİR*

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
E-mail: adem.demir@erdogan.edu.tr

Araştırma Makalesi/Research Article
Geliş Tarihi/Received: 11.03.2025
Kabul Tarihi/Accepted: 26.05.2025

Öz

Tarımsal biyoatıkların, gıda ve ilaç sanayisinde katma değeri yüksek ürünlere dönüştürülmesi, çevresel sürdürülebilirlik için büyük önem taşımaktadır. Fındık kabukları, fındığın işlenmesi sırasında ortaya çıkan ve hem ekonomik hem de çevresel sorunlara yol açan başlıca yan ürünlerden biridir. Fındık kabuğunun etanol ekstraktının yüksek performanslı sıvı kromatografisi-diyot dizi dedekör (HPLC-DAD) ile fenolik bileşimi incelenerek antioksidan, antiinflatuvar, üreaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyon kapasiteleri araştırılmıştır. Etanol ekstraktı, yüksek toplam polifenol içeriği (150,91 mg Gallik Asit Eşdeğer (GAE)/g) sayesinde 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2'-Azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikallerine karşı sırasıyla 20,2 μ g/mL ve 32,8 μ g/mL SC₅₀ değerleriyle güçlü radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. HPLC-DAD analizinde, 586,8 μ g/g konsantrasyonla en bol bulunan fenolik bileşen gallik asit olarak tespit edilmiş; ayrıca 124,5-421,5 μ g/g aralığında protokatekik asit, kateşin, vanilik asit, kafeik asit, *p*-kumarik asit ve kuersetin varlığı belirlenmiştir. Protein denatürasyonunu 346,4 μ g/mL IC₅₀ değeriyle inhibe ederek belirgin bir antiinflatuvar etki göstermiştir. Üreaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerinde sırasıyla 24,7 μ g/mL ve 194,4 μ g/mL IC₅₀ değerleri ile inhibisyon aktivitesi gözlenmiştir. Bu sonuçlar, fındık kabuğunun zengin fenolik içeriği ve güçlü biyolojik aktiviteleri sayesinde gıda ve ilaç sanayisinde değerli bir kaynak olarak kullanılabilceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fındık kabuğu, HPLC, BSA Denatürasyonu, üreaz, α -glukozidaz

Phenolic Profile and Bioactivity of Hazelnut Shell: Antioxidant, Anti-inflammatory and Enzyme Inhibition Potential

Abstract

The conversion of agricultural bio-waste into high value-added products in the food and pharmaceutical industries is important in terms of environmental sustainability. Hazelnut shells are one of the main by-products of hazelnut processing, causing both economic and environmental problems. The phenolic composition of the ethanolic extract of hazelnut shells was analysed by High performance liquid chromatography- diode array dedector (HPLC-DAD) and the antioxidant, anti-inflammatory, urease and α -glycosidase enzyme inhibition capacities were investigated. The ethanol extract showed strong radical scavenging activity against 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and 2,2'-azino-bis-3-ethylbenztiazoline-6-sulphonic acid (ABTS) radicals with SC₅₀ values of 20.2 μ g/mL and 32.8 μ g/mL, respectively, due to its high total polyphenol content (150.91 mg Gallic Acid Equivalent (GAE)/g). In HPLC-DAD analysis, gallic acid was found to be the most abundant phenolic component with a concentration of 586.8 μ g/g, and the presence of protocatechuic acid, catechin, vanillic acid, caffeic acid, *p*-coumaric acid and quercetin was determined in the range of 124.5-421.5 μ g/g. It showed a significant anti-inflammatory effect by inhibiting protein denaturation with an IC₅₀ value of 346.4 μ g/mL. Inhibition activity was observed on urease and α -glucosidase enzymes with IC₅₀ values of 24.7 μ g/mL and 194.4 μ g/mL, respectively. The results of the present study indicate that hazelnut shells represent a valuable resource in the food and pharmaceutical industries due to their abundant phenolic content and pronounced biological activities.

Keywords: Hazelnut Shell, HPLC, BSA denaturation, urease, α -glucosidase

Cite as;

Demir, A. (2025). Fındık kabuğunun fenolik profili ve biyoaktivitesi: antioksidan, antiinflatuvar ve enzim inhibisyon potansiyeli. *Recep Tayyip Erdogan University Journal of Science and Engineering*, 6(1), 298-316. Doi: 10.53501/rteufemud.1655650

1. Giriş

Betulaceae familyasına ait olan fındık (*Corylus avellana*), dünyada en fazla tüketilen kabuklu kuru yemişlerden biri olup, genellikle çiğ ya da kavrulmuş halde tüketilmekte ve şekerleme, çikolata, unlu mamuller gibi çeşitli gıda ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bener vd., 2022; Zhao vd., 2023). Dünya gıda ve tarım örgütü (FAO) 2023 yılı resmi verilerine göre Türkiye (650.000 ton), İtalya (102.740 ton), ABD (85.460 ton) ve Azerbaycan (75.409 ton) kabuklu fındık üretiminde ilk sıralarda yer almakta olup, Türkiye aynı yıl dünya toplam fındık üretiminin yaklaşık %60'ını karşılamıştır (URL-1, 2025). Ürünün işlenmesi sırasında ağırlığının yarısından fazlasını oluşturan fındık kabukları, temel atık ürünü oluşturmaktadır. Mevcut üretim hacminin yanında oluşan atık miktarının fazla oluşu ve bunların genelde yakılarak bertaraf edilmesi önemli çevresel sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, bu sorunun üstesinden gelmek için çevre dostu çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır (Cabo vd., 2021). Fenolik bileşikler, reaktif oksijen türlerinin olumsuz etkilerini engelleyerek antioksidan, antiinflamatuvar, anti-kanserojen ve anti bakteriyel özelliklere sahip önemli fitokimyasallardır (Randhir vd., 2004). Bitkilerde bol miktarda bulunan bu bileşiklerin kardiyovasküler rahatsızlıklar, inme, osteoporoz ve Tip 2 diyabet gibi hastalıkların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (Şeker, 2023). Bitkilerden fenolik bileşiklerin elde edilmesinde geleneksel çözücü ekstraksiyonunun yanı sıra, ultrasonik, mikrodalga destekli ve süperkritik akışkan gibi modern yöntemler kullanılmaktadır. Ekstraksiyon verimi; çözücü türü, sıcaklık, süre ve bitki materyalinin özelliklerine bağlı olarak değişmektedir (Dai ve Mumper, 2010; Edo vd., 2025). Günümüzde özellikle gıda

endüstrisinde oksidasyon sürecini uzatmak için sentetik antioksidanlar kullanılmaktadır (Kaliora vd., 2014). Bunların kullanımının insan sağlığı üzerinde çeşitli olumsuz etkiler doğurabileceğine dair endişeler, gıda araştırmacıları ve tüketiciler arasında doğal antioksidanlara olan ilgiyi artırmıştır (Chen ve Xia, 2024). Bu bağlamda, fındık endüstrisinden elde edilen yan ürünler, içerdiği zengin fitokimyasallar sayesinde doğal antioksidan ve fonksiyonel gıda bileşenleri kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda bu ürünlerin biyoyararlılığına ve insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerine ilişkin çok sayıda bilimsel çalışma yayımlanmıştır (Pérez-Armada vd., 2019; Zhao vd., 2023; Çebi vd., 2024). Ancak, fındık sert kabuklarında bulunan fenolik bileşiklerin çeşitliliği ve miktarı üzerine yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır (Yuan vd., 2018). Üstelik mevcut çalışmaların hiçbirinde fenolik içeriğin yanı sıra enzim inhibisyon ve antiinflamatuvar etkileri birlikte incelenmemiştir. Diyabet, yüksek kan glukoz seviyeleriyle karakterize edilen ve dünya genelinde giderek yaygınlaşan kronik bir metabolik hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan α -glukozidaz inhibitörleri, karbonhidratların sindirimini ve emilimini yavaşlatarak insülin ihtiyacını azaltır ve bu nedenle Tip 2 diyabet tedavisinde önemli bir rol oynar (Lam vd., 2008; Dhameja vd., 2022). Akarboz, miglitol ve vogliboz gibi bazı inhibitörler, yemek sonrası hiperglisemiye kontrol etmekte kullanılsa da, mide ve karaciğerde yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle, düşük toksisiteye sahip güvenli ve etkili yeni α -glukozidaz inhibitörlerinin keşfine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, çeşitli bitkilerin bu inhibitör potansiyeli, tedavi açısından değerlendirilmektedir (Mahomoodally vd.,

2020). *Helicobacter pylori*, mide asidine karşı amonyak üretmesini sağlayan üreaz aktivitesine sahip olduğundan, midenin mukoza tabakasında hızlı bir şekilde kolonize olabilir. Antibiyotiğe dirençli *H. pylori* oluşumunu engelleyen bitkisel kaynaklı üreaz inhibitörleri, bu patojenle ilişkili mide hastalıklarının kontrolünde önemli bir rol oynayabilir (Mahernia vd., 2015). İnflamasyon, bağışıklık sisteminin vücudu korumak için verdiği bir tepkidir ve yaralanma durumunda hücreler kininler, prostaglandinler ve histamin gibi kimyasallar salgılar; bu maddeler, doğal savunma hücreleriyle etkileşerek iltihap sürecini başlatır. Kortikoidler ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar tedavi için kullanılsa da, uzun süreli kullanımları gastrointestinal hasara sebep olabilir; bu nedenle daha etkili ve nispeten daha az yan etkili yeni antiinflamatuvar moleküllerin geliştirilmesi hedeflenmektedir (Kulinsky, 2007; Bakhouch vd., 2021). Bu çalışmada, Karadeniz Bölgesi'nde bol miktarda bulunan fındık kabuklarının fitokimyasal içeriği ve biyoyararlılığı incelenmiştir. Fenolik bileşimi HPLC-DAD yöntemiyle analiz edilmiş, antioksidan kapasitesi ABTS ve DPPH radikal süpürme testleriyle değerlendirilmiştir. α -glukozidaz ve üreaz inhibisyon aktiviteleri üzerinden farmakolojik potansiyeli araştırılmış, Sığır Serum Albümin (BSA) denatürasyon yöntemiyle antiinflamatuvar etkisi incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1 Materyal ve Kimyasallar

Fındık kabukları, 2023 hasat zamanında Trabzon'un Yomra ilçesinden toplanan fındıkların kurutulduktan sonra içleri ayrılıp öğütülerek ekstraksiyona hazır hale getirilmiştir. Analitik saflık derecesinde olan

fenolik bileşikler (gallik asit, protokatekuik asit, kateşin, klorojenik asit, vanilik asit, kafeik asit, epikateşin, *p*-kumarik asit, ferulik asit, rutin, benzoik asit, *o*-kumarik asit, kuersetin, *t*-sinnamik asit, kaemferol), folin-ciocalteu reaktifi, ABTS, DPPH, BSA, üre, tiyoüre, α -glukozidaz (*Saccharomyces cerevisiae*), üreaz (*Jack bean*) Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) HPLC saflıkta metanol, asetonitril, etanol, asetik asit Merck (Darmstadt, Almanya)'dan, akarboz ve *p*-nitrofenil-D-glukopiranozit (*p*-NPG) Acros Organics (Çin)'den satın alınmıştır.

2.2 Fenolik Bileşenlerin Ekstraksiyonu

Toz haline getirilen fındık kabuklarından 5 gram alınıp üzerine 100 mL etanol ilave edildi ve 8 saat boyunca çalkalayıcılı ısı banyosunda (Heidolph, Seul, Kore) 37 °C'de ekstraksiyona tabi tutuldu. Daha sonra üst kısım süzülerek, ekstraksiyon işlemi 100 mL etanol ile tekrarlanmış ve elde edilen süzüntüler birleştirilmiştir. Çözücüler, evaporatörde (Buchi R-100, Flawil, İsviçre) uçurulduktan sonra elde edilen ekstrakt analizlerde kullanılmak üzere derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

2.3 Toplam Polifenol İçeriğinin Belirlenmesi

Etanolik ekstraktın toplam polifenol içeriği Folin-Ciocalteu yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak belirlendi (Singleton vd., 1999). Özüt ve farklı seyreltmelerdeki standarttan (0,5-0,0078 mg/mL) 30 μ L alınıp üzerine, 1 mL saf su ve 600 μ L 0,2 N Folin reaktifi eklenerek 3 dakika bekletildi. Daha sonra, 600 μ L %10'luk Na₂CO₃ eklenip, karanlık bir ortamda 1 saat bekletildi ve spektrofotometrede 760 nm'de ölçüm yapıldı. Sonuçlar gram kuru ekstrakt başına düşen eşdeğer gallik asit (mg GAE/g ekstrakt) olarak verilmiştir.

2.4 Radikal Temizleme Aktivitesinin Belirlenmesi

Radikal süpürme aktivitesi DPPH ve ABTS yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir (Demir vd., 2019). DPPH radikal süpürme kapasitesi için, 200 µL numune/standart ile 200 µL taze hazırlanmış 100 µM DPPH radikal çözeltisi karıştırılmış ve karanlıkta 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm'de absorbansı ölçülmüştür. ABTS deneyi için 50 µL numuneye 250 µL ABTS radikal çözeltisi eklenerek 45 dakika karanlıkta bekletilmiş ve absorbansı 734 nm'de mikropilaka okuyucu (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Her iki deneyde de gallik asit ve troloks referans olarak kullanılmıştır. Sonuçlar, maksimum radikal konsantrasyonunun %50'sini temizlemek için gereken bileşik konsantrasyonları olan SC₅₀ değerleri olarak ifade edilmiştir. Tüm analizler üç tekrarlı yapılmıştır.

2.5 Fenolik Bileşenlerin HPLC-DAD Analizleri

Fenolik bileşik analizleri, farklı dalga boylarında aynı anda ölçüm yapabilen DAD dedektörlü HPLC sistemi (Shimadzu, Tokyo, Japonya) ile yapılmıştır. Ters faz C18 kolonda (150 mm × 4,6 mm id, 5 µm partikül; GL Sciences, Japonya) gradiyent elüsyon, mobil fazlar A: %2 asetik asit ve B: %70 asetonitril kullanılarak şu şekilde uygulanmıştır: 0-3 dk %5 B; 3-8 dk %5-15 B; 8-10 dk %15-20 B; 10-12 dk %20-25 B; 12-20 dk %25- 40 B; 20-30 dk %40-80 B. Enjeksiyon hacmi 20 µL, kolon sıcaklığı 30°C ve akış hızı 1,0 mL/dk. olarak uygulanmıştır. Fenolik standart karışımının 0,5- 25 mg/L konsantrasyonları arasında seri seyreltmeleri kullanılarak dış standart metoduyla kalibrasyon yapılmıştır. Validasyon parametreleri için 1 mg/L

konsantrasyonundaki standart karışımı 7 kez yürütülerek bağıl standart sapma (%BSS), her bir bileşen sinyalinin gürültüye oranının (S/N) 3 katı ile kalitatif sınır (LOD), S/N oranının 10 katı alınarak da kantitatif sınır (LOQ) değerleri belirlendi. Analizler üç tekrarlı yapılarak, sonuçlar mg/g ekstrakt olarak ifade edilmiştir.

2.6 α-glukozidaz İnhibitör Aktivitesi

Fındık kabuğunun α-glukozidaz aktivitesi üzerindeki etkisi Wu vd. (2022) tarafından kullanılan yöntemde bazı değişiklikler yapılarak araştırıldı (Wu vd., 2022). 40 µL α-glukozidaz (0,7 U/mL) ve 0,5-10 mg/mL seri konsantrasyon konsantrasyonlardaki örnekten 40 µL 10 dakika boyunca 37 °C'de bekletildi. Karışıma 200 µL 1,0 mM pNPG substratı eklenip 37 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı ve absorbans 405 nm'de okundu. % inhibisyon değerleri, $100 - (A_{\text{örnek}}/A_{\text{kontrol}}) \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar akarbozla karşılaştırılarak IC₅₀ olarak verildi.

2.7 Üreaz Enzim İnhibisyon Potansiyeli

Üreaz inhibisyon potansiyeli, fenol-hipoklorit metodunda bazı değişiklikler yapılarak incelendi (Weatherburn, 1967). Özetle, 30 µL enzim (5 U/mL) ve 30 µL (0,025-0,8 mg/mL seri konsantrasyon) numune/standart karıştırılarak üzerine 75 µL 100 mM üre eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 60 µL reaktif A (0,005% w/v sodyum nitroprusit ve %1 w/v fenol) ve 105 µL reaktif B (0,1% NaOCl ve %0,5 w/v NaOH) eklendi. 10 dakika sonra karışımın absorbansı 625 nm'de ölçüldü. $100 - (A_{\text{örnek}}/A_{\text{kontrol}}) \times 100$ formülü yardımıyla yüzde inhibisyon değerleri hesaplandı ve sonuçlar tiyoüre standardı ile karşılaştırılarak IC₅₀ olarak verildi.

2.8 Antiinflamatuvar Aktivitenin Belirlenmesi

Antiinflamatuvar aktivite, Ruiz-Ruiz vd. (2017) tarafından geliştirilen yöntem üzerinde küçük değişiklikler yapılarak, BSA denatürasyon inhibisyon testi ile belirlenmiştir (Ruiz-Ruiz vd., 2017). Kısaca, standart (diklofenak sodyum) ve örneğin farklı konsantrasyonlardan 50 µL alınarak üzerine 450 µL BSA eklenmiş ve 37°C'de 15 dakika bekletilmiş, ardından 70 °C'de 3 dakika ısıtılmıştır. Soğutulduktan sonra her tüpe 2,5 mL PBS (pH 6,3) eklenerek karışımın absorbansı 660 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar protein denatürasyonunu %50 azaltan numune konsantrasyonu olan IC₅₀ şeklinde ifade edilmiştir. Düşük IC₅₀ değeri yüksek antiinflamatuvar aktiviteyi göstermektedir.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Toplam Polifenol İçerik ve Antioksidan Aktivite

En yaygın tüketilen kabuklu meyvelerden biri olan fındık, yağ, lif, vitamin, protein ve minerallerin yanı sıra fenolik bileşikler bakımından da zengindir; ayrıca bu değerli bileşenler, fındığın işlenmesiyle ortaya çıkan yan ürünlerde de çeşitli düzeylerde ve formlarda bulunabilmektedir (Venkatachalam ve Sathe, 2006; López vd.,

2020; Salem vd., 2022). Bitkilerden fenolik bileşenlerin ekstraksiyonu, uygulanan protokoller, fenoliklerin ve bitkisel matrikslerin farklılığı nedeniyle oldukça çeşitlidir. Ekstraksiyon verimi ve antioksidan aktivite sadece çözücü ve kullanılan yöntemle değil aynı zamanda bitkinin biyoaktif bileşenlerine de bağlıdır. Literatürde fenolik bileşenlerin ekstraksiyonu için etanol (Alasalvar vd., 2006), metanol (Ciarmiello vd., 2014) ve aseton (Stévigny vd., 2007) yaygın olarak kullanılsa da, metanol ve asetonun toksisitesi nedeniyle endüstriyel gıda uygulamalarında kaçınılmaktadır. Etanol, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından güvenli bir çözücü olarak kabul edilmekte olup, gıda endüstrisinde ekstraksiyon işlemleri için en çok tavsiye edilen çözücüdür (Gad ve Sullivan, 2014). Bu nedenle, mevcut çalışmada ekstraksiyon çözücüsü olarak etanol tercih edilmiştir. DPPH ve ABTS radikalleri, en zayıf antioksidanlar da dahil olmak üzere lipofilik ile hidrofilik moleküllerle reaksiyona girebilmesi, geniş pH aralığında stabil kalması ve hidroksil ile süperoksit radikallerine kıyasla daha kararlı olması nedeniyle antioksidan aktivitenin değerlendirilmesinde önemli ve avantajlı yöntemlerdir (Siriwardhana ve Shahidi, 2002). Fındık kabuğunun etanol ekstraktının toplam polifenol içeriği ile DPPH ve ABTS radikal temizleme etkinliğini gösteren antioksidan aktivitesi Tablo 1'de verilmiştir.

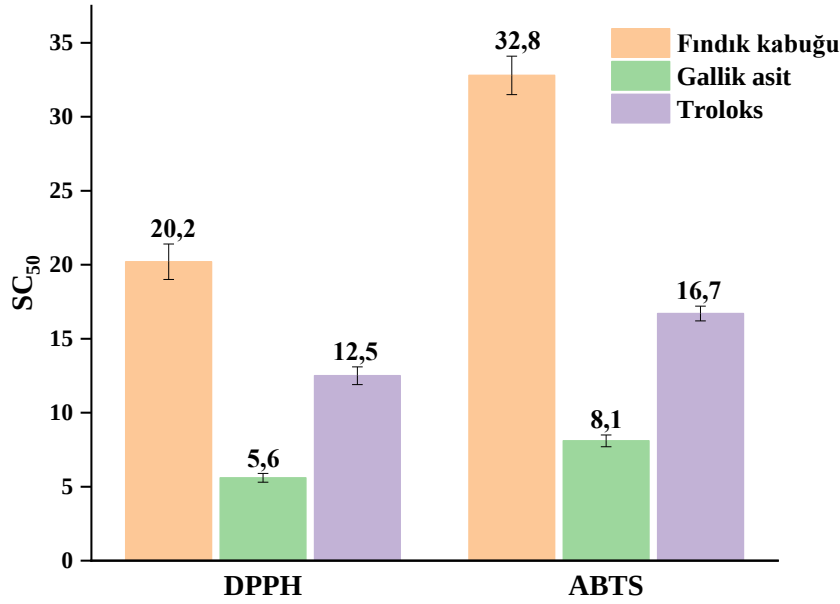
Tablo 1. Fındık kabuğunun toplam polifenol (TP) içeriği ve antioksidan aktivitesi

Table 1. Total polyphenol (TP) content and antioxidant activity of hazelnut shell

Numune	TP (mg GAE/g ekstrakt)	DPPH SC ₅₀ (µg/mL)	ABTS SC ₅₀ (µg/mL)
Fındık Kabuğu	150,91±5,4	20,2±1,2	32,8±1,3
Gallik Asit	-	5,6±0,3	8,1±0,4
Troloks	-	12,5±0,6	16,7±0,5

Numunenin Folin-Ciocalteu yöntemiyle belirlenmiş toplam polifenol içeriği $150,91 \pm 5,4$ mg GAE/g olarak bulunmuştur. Numunenin DPPH ve ABTS radikal süpürme aktivitesi için SC_{50} değerleri sırasıyla $20,2 \pm 1,2$ $\mu\text{g/mL}$ ve $32,8 \pm 1,3$ $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir. Numunenin antioksidan aktivitesi, Troloks ve gallik asit standartları

ile karşılaştırmalı olarak Şekil 1’de verilmiştir. DPPH testinde, Troloks’un SC_{50} değeri $12,5 \pm 0,6$ $\mu\text{g/mL}$, gallik asitin ise $5,6 \pm 0,3$ $\mu\text{g/mL}$ olarak ölçülmüştür. ABTS testinde ise Troloks için SC_{50} değeri $16,7 \pm 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, gallik asit için ise $8,1 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur.



Şekil 1. Numune ve standartların antioksidan kapasitesi
Figure 1. Antioxidant capacity of samples and standards

Contini vd. (2008) fındık atıkları üzerinde yaptığı çalışmada sulu aseton çözeltisinin etanol ve metanole kıyasla fenolik bileşiklerin ekstraksiyonunda avantaj sağladığı görülmüştür. %80 aseton kullanarak elde edilen ekstraktın toplam fenolik içeriği 72,2 mg GAE/g iken, etanol ve metanol kullanarak elde edilen ekstraktların fenolik içerikleri sırasıyla 59,6 ve 56,6 mg GAE/g olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada DPPH radikal temizleme aktivitesi çalışılmış olup aseton ekstraktının 1634 $\mu\text{g/g}$ SC_{50} değeriyle, etanol (2288 $\mu\text{g/g}$) ve metanole (2319 $\mu\text{g/g}$) karşı üstünlük sağladığı görülmüştür (Contini vd., 2008). Esposito vd. (2017) fındık kabuğunun metanolik ekstraktının toplam fenolik içeriğini $198 \pm 3,6$ mg eşdeğer gallik asit/ g

ekstrakt bulmuşlardır. DPPH süpürücü etkisini incelediklerinde IC_{50} değerini 31,7 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulmuşlardır (Esposito vd., 2017). Bouzaïene vd. (2024), fındık kabuğunun etanol ekstraktındaki toplam polifenol içeriğini 133,7 mg GAE/g, DPPH radikal temizleme aktivitesini ise IC_{50} değeri 120 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlemişlerdir (Bouzaïene vd., 2024). Shahidi vd. (2007) yaptığı çalışmada fındık ve yan ürünlerinin (iç kabuk, sert kabuk, yeşil yapraklı örtü ve yaprak) fenolik içeriği karşılaştırılmış ve sert kabuğun 214,1 mg eşdeğer kateşin/g ile en zengin içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Yaptıkları çalışmada toplam fenolik asit konsantrasyonunun sıralaması şu şekilde bulunmuştur: fındık sert kabuğu > fındık

yaprağı > fındık iç kabuğu > fındık çekirdeği. Fındık kabuğunun %80 etanol kullanılarak elde edilen ekstraktının DPPH aktivitesi için 50 ve 100 ppm konsantrasyonlarında örnek ve kateşin standardı kullanılmış ve örnekler %93,5-99 oranında süpürücü aktivite gösterirken kateşin her iki konsantrasyonda %100 temizleme aktivitesi göstermiştir. Aynı çalışmada fındık yan ürünlerinin ABTS radikali temizleme aktivitesi incelenmiş ve fındık kabuğunun 120 µm Troloks eşdeğer(TE)/g değeriyle yaprak ve iç kabuk (148, 132 µm TE/g) ekstraktlarına kıyasla daha güçlü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Shahidi vd., 2007). Fındık yan ürünlerinin fenolik içeriğinin ve biyolojik aktivitelerinin incelendiği bir diğer çalışmada %80 etanol kullanılarak elde edilen kabuk özütünde toplam fenolik içerik 14,31 mgGAE/g, DPPH temizleme aktivitesi ise 19,08 mg/mL olarak bulunmuştur (Okumus ve Temiz, 2025). Fındık kabuğunun bu güçlü antioksidan etkisinin, yüksek fenolik

içeriğinin hidrojen sağlama yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Castelluccio vd., 1996). Fındıkların fenolik bileşimi ve biyolojik aktiviteleri bitkinin çeşidine, yetiştirildiği bölgenin iklim koşullarına, hasat mevsimine ve bahçe bakımına bağlı olarak farklılık gösterebilir (Król vd., 2019; Gülsoy vd., 2023; Gavilán-CuiCui vd., 2024).

3.2 Fenolik Bileşenlerin HPLC-DAD Analizleri

Etanol ekstraktındaki fenolik bileşikler ayırmak ve miktarını belirlemek için Diyot Dizisi Dedektör (DAD) ile birleştirilmiş ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) kullanıldı. HPLC-DAD ile ayırımı optimize edilen 15 fenolik standart karışımının kalibrasyon ve validasyon parametreleri Tablo 2’de, bu karışımın 280 ve 315 nm’deki kromatogramları Şekil 2’de verilmiştir.

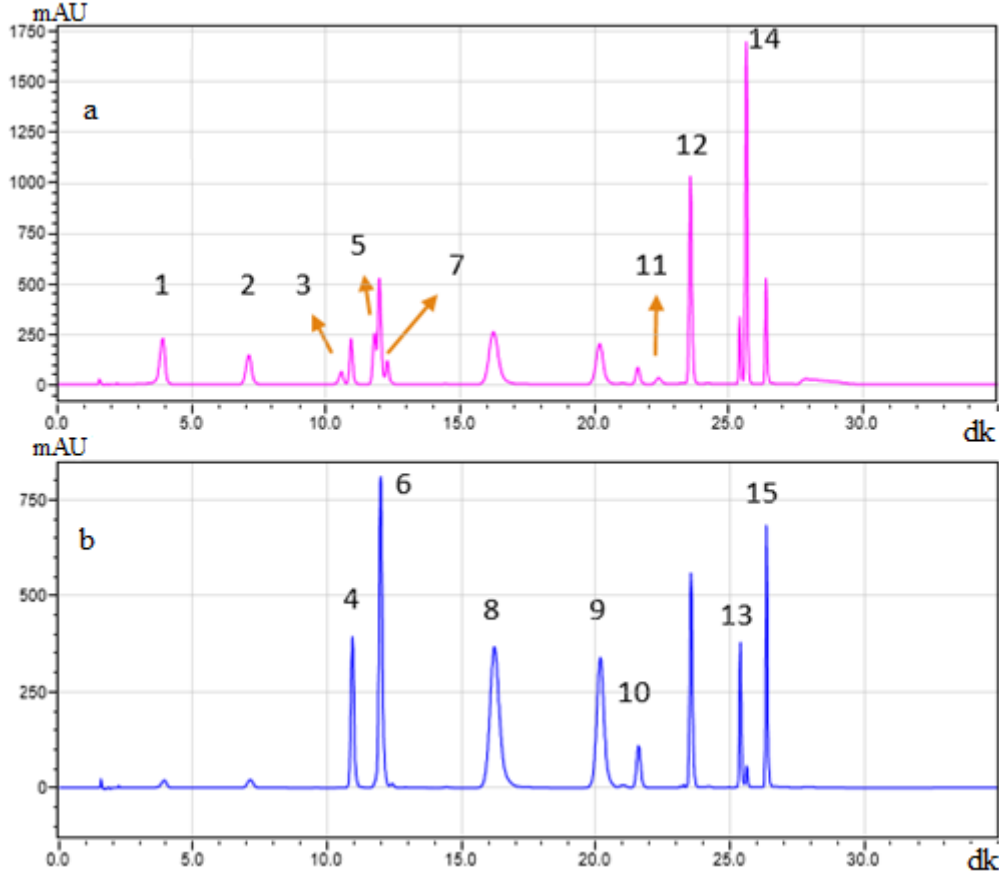
Tablo 2. Fenolik standartların kalibrasyon ve validasyon parametreleri
Table 2. Calibration and validation parameters of phenolic standards

Pik No	Bileşik	AZ (dak)	R ²	%BSS	LOD (mg/L)	LOQ (mg/L)
1	Gallik Asit	3,92	1,00	1,12	0,05	0,15
2	Protokatekuik Asit	7,13	0,99	0,98	0,12	0,39
3	Kateşin	10,60	0,99	2,35	0,16	0,54
4	Klorojenik Asit	10,94	0,99	1,47	0,03	0,09
5	Vanilik Asit	11,80	0,99	1,94	0,04	0,14
6	Kafeik Asit	12,00	1,00	0,96	0,07	0,24
7	Epikateşin	12,30	0,99	2,74	0,08	0,28
8	p- Kumarik Asit	16,24	0,99	1,64	0,07	0,24
9	Ferulik Asit	20,18	0,99	1,37	0,06	0,19
10	Rutin	21,60	0,99	1,82	0,10	0,34
11	Benzoik Asit	22,40	0,99	3,65	0,13	0,43
12	o- Kumarik Asit	23,56	1,00	2,98	0,09	0,31
13	Kuersetin	25,40	0,99	2,64	0,12	0,41
14	t- Sinnamik Asit	25,60	0,99	3,42	0,06	0,19
15	Kamferol	26,40	0,99	2,49	0,05	0,17

AZ: Alıkonma Zamanı, BSS: Bağlı Standart Sapma, LOD: Tespit Sınırı, LOQ: Tayin Sınırı

Tüm bileşiklerin analizlerinde bağıl standart sapmaların %5'ten küçük olduğu belirlenmiş ve yöntem doğruluğunu gösteren regresyon katsayıları (R^2) 0,99 ve üzerinde bulunmuştur,

bu da ölçüm sonuçlarının yüksek doğruluk ve güvenilirlik seviyesine sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 2. Fenolik standart karışımının HPLC-DAD kromatogramı, a:280 nm b:315 nm

Figure 2. HPLC-DAD chromatogram of phenolic standard mixture, a:280 nm b:315 nm

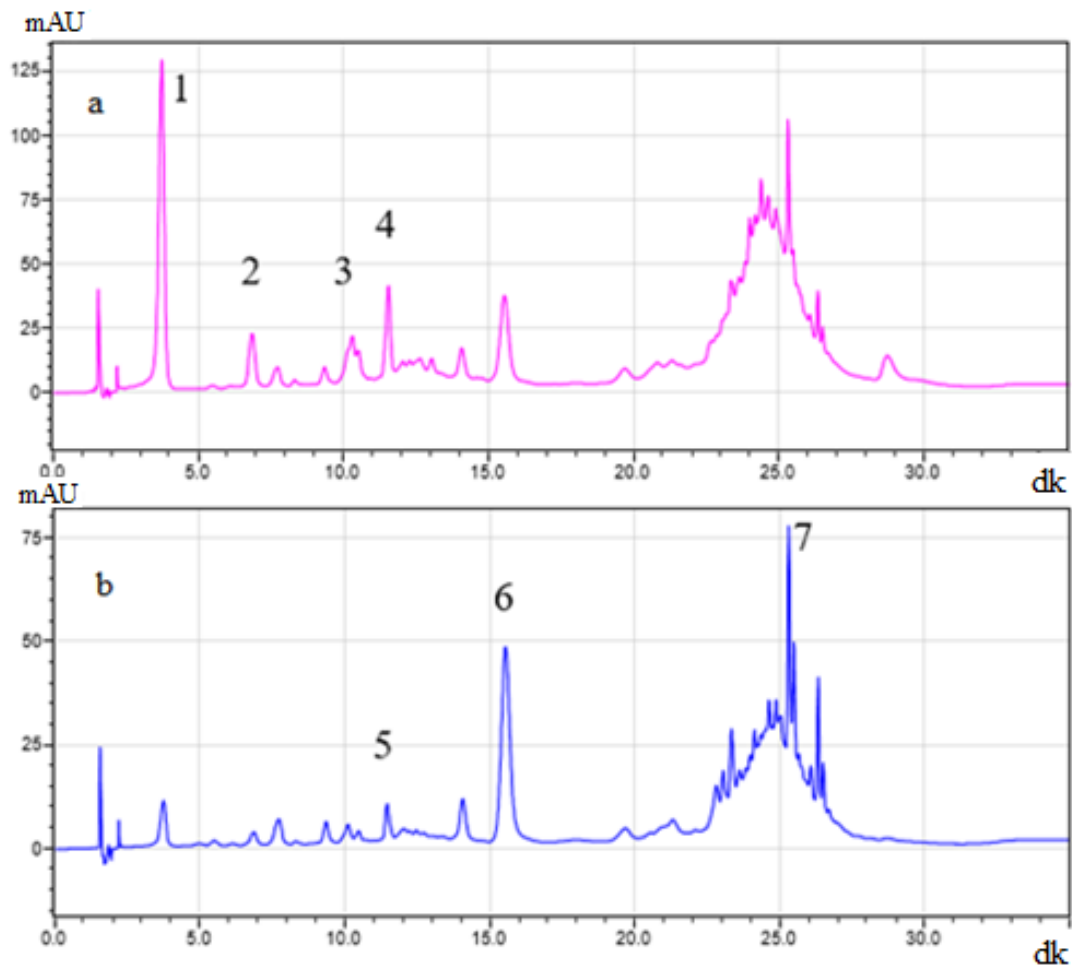
Fenolik bileşikler, alıkonma zamanları ve spektral özelliklerinin standartlarla karşılaştırılmasıyla tanımlanmıştır. Fındık kabuğunda tespit edilen fenolik bileşikler Tablo 3'te listelenmiştir. Analiz sonucunda beşi fenolik asit (gallik asit, protokatekuik asit, vanilik asit, kafeik asit, *p*-kumarik asit), biri flavanol (kateşin) ve biri flavonol (kuersetin) olmak üzere toplam yedi fenolik bileşik belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, mevcut standartlarla eşleşmeyen birkaç bileşiğin de kromatogramda yer aldığı gözlemlenmiştir (Şekil 3). HPLC-MS veya HPLC-MS/MS kullanılarak bilinmeyen bileşiklerin moleküler ağırlıkları ve yapıları

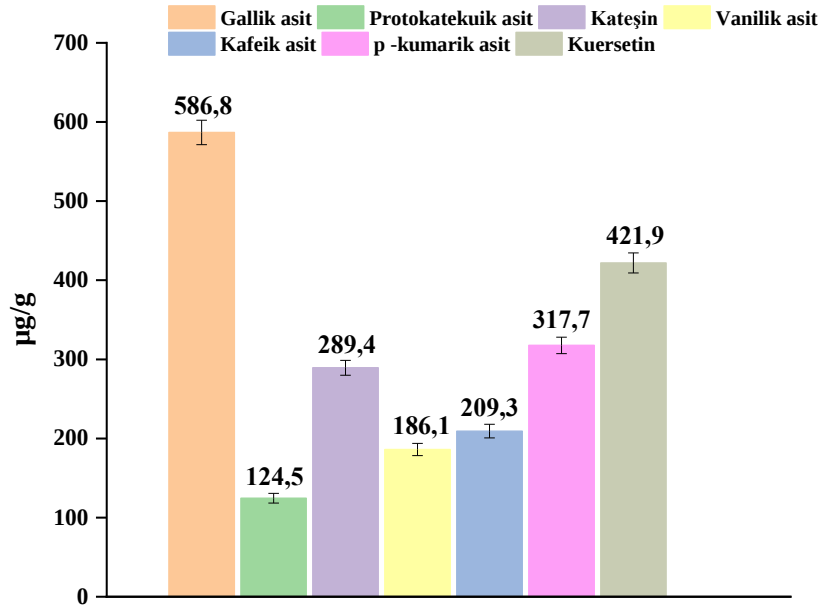
belirlenebilir. Ayrıca, piklerin UV-Vis spektrumları incelenerek bilinen bileşiklerle karşılaştırılması yoluyla tanımlama yapılabilir.

Fındık kabuğu özütünde Şekil 4'te görüldüğü üzere gallik asit $586,8 \pm 15,4$ $\mu\text{g/g}$ konsantrasyonuyla başlıca fenolik bileşen olarak belirlenmiştir. Bunu sırasıyla kuersetin ($421,5 \pm 12,7$ $\mu\text{g/g}$), *p*-kumarik asit ($317,7 \pm 10,4$), kateşin ($289,4 \pm 9,4$ $\mu\text{g/g}$), kafeik asit ($209,3 \pm 8,6$ $\mu\text{g/g}$), vanilik asit ($186,1 \pm 7,8$ $\mu\text{g/g}$) ve protokatekuik asit ($124,5 \pm 6,2$ $\mu\text{g/g}$) takip etmektedir.

Tablo 3. Fındık kabuğu özütünün HPLC-DAD analiz sonuçları**Table 3.** HPLC-DAD analysis results of hazelnut shell extract

Pik No	AZ (dk)	Bileşik	λ maks (nm)	Miktar ($\mu\text{g/g}$)
1	3,92	Gallik Asit	280	586,8 $\pm$ 15,4
2	7,13	Protokatekuik Asit	280	124,5 $\pm$ 6,2
3	10,60	Kateşin	280	289,4 $\pm$ 9,4
4	11,80	Vanilik Asit	280	186,1 $\pm$ 7,8
5	12,00	Kafeik Asit	315	209,3 $\pm$ 8,6
6	16,24	<i>p</i> -kumarik Asit	315	317,7 $\pm$ 10,4
7	25,40	Kuersetin	315	421,5 $\pm$ 12,7

**Şekil 3.** Fındık kabuğu ekstraktının HPLC-DAD kromatogramı a: 280 nm b:315 nm**Figure 3.** HPLC-DAD chromatogram of hazelnut shell extract, a: 280 nm b: 315 nm



Şekil 4. Fındık kabuğu ekstraktının fitokimyasal bileşimi
Figure 4. Phytochemical composition of hazelnut shell extract

Okumuş ve Temiz (2025) tarafından yapılan çalışmada, fındık kabuklarının fenolik bileşimi incelenmiş ve mevcut çalışma bulgularıyla uyumlu olarak gallik asit, protokatekuik asit, kafeik asit ve kuersetin'in yanı sıra yüksek oranlarda kamferol (410,24 mg/kg), rutin (92,22 mg/kg), o-kumarik asit (25,30 mg/kg) ve vanilin (25,44 mg/kg) tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Bottone vd. (2019), fındık kabuğunda 62,1 mg/kg gallik asit, 22,1 mg/kg protokatekuik asit ve 40,4 mg/kg kuersetin bulunduğunu bildirmiştir. Bouzaiane vd. (2024) ise, fındık kabuklarının etanol ekstraktında 800 µg/g kateşin, 100 µg/g gallik asit ve 100 µg/g vanilik asit varlığını raporlamışlardır. Shahidi vd. (2007) çalışmasında, fındık kabuğunda majör bileşik olarak 3261 µg/g gallik asit saptanmış; bunun yanı sıra, 212–757 µg/g aralığında değişen miktarlarda kafeik asit, sinapik asit, ferulik asit ve p-kumarik asit belirlenmiştir. Nazzaro vd. (2012) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise su, metanol ve %70 metanol kullanılarak gerçekleştirilen ekstraksiyon sonucunda elde edilen özütlerde 160–662 µg/g arasında değişen miktarlarda epikateşin,

gallik asit, ellajik asit, klorojenik asit ve kateşin tespit edilmiştir. Yurttaş vd. (2000), Türkiye ve ABD'de yetiştirilen iki farklı fındık türünün metanol:su ekstraktlarını incelemiş ve mevcut çalışmayla benzer fenolik bileşiklerin yanı sıra bazı farklı bileşiklerin de bulunduğunu bildirmiştir. Çalışmada, ekstraksiyon yönteminin ve bitki çeşitliliğinin fenolik bileşiklerin konsantrasyonu ve çeşitliliği üzerinde önemli bir etkisi olduğu vurgulanmıştır (Yurttaş vd., 2000). Polonya'da yaygın olarak yetiştirilen Katalonski ve Webba Cenny fındık çeşitlerinin kabukları, %80'lik etanol ile ekstrakte edilerek fenolik içerikleri incelenmiştir. Çeşitler arasında fenolik bileşim açısından bazı farklılıklar bulunmakla beraber, sonuçlar mevcut çalışmayla uyumlu olarak vanilik asit, protokatekuik asit, kateşin ve gallik asidin varlığını ortaya koymuştur (Ciemniewska-Zytkiewicz vd., 2015). Başka bir çalışmada ise, fındık kabuğunda başlıca fenolik bileşikler olarak rutin, klorojenik asit ve vanilin bildirilmiştir (Di Michele vd., 2021). Literatürde, fındık yan ürünlerinde tespit edilen fenolik bileşiklerin farklılıkları;

bitki türü, yetiştirme bölgesi, işleme ve depolama koşulları gibi çeşitli faktörlere bağlanmaktadır (Gülsoy vd., 2023). Fenolik bileşiklerin özellikle tıp ve farmakolojide birçok uygulaması mevcuttur. Gallik asit ve türevlerinin antioksidan, anti-metastatik (özellikle mide kanserinde), antiinflamatuvar, antikanser ve antimikrobiyal etkileri literatürde vurgulanmaktadır (Demir vd., 2024). Kateşin ve türevlerinin de biyolojik olarak oldukça etkili bileşikler olduğu bildirilmektedir. Bu maddelerin anti-kanser, anti-diyabetik ve anti-bakteriyel özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (Rashidinejad vd., 2021). SARS-CoV-2 Mpro, koronavirüsün replikasyonunda kritik rol oynayan bir sistein proteaz olup, kateşin türevlerinin bu enzimi inhibe etme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir (Yang vd., 2022). Dolayısıyla içerdiği fenolik çeşitlilik nedeniyle fındık kabuğu gibi organik atıkların, sağlık alanında geniş bir kullanım potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

3.3 α -glukozidaz İnhibitör Aktivitesi

α -glukozidaz enzimi karbonhidrat metabolizmasında ve glukoz salınımında rol oynar. Bu nedenle, inhibisyonu glukoz emilimini geciktirmek ve yemek sonrası kan glukoz seviyesini düşürmek için etkili bir yoldur ve bu da potansiyel olarak Tip 2 diyabetin ilerlemesini baskılayabilir (Chang vd., 2022). Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süreli kullanımlarında belirli sınırlamalar ve özellikle sindirim sisteminde yan etkiler görülebilmektedir. Bu yüzden, doğal kaynaklardan yeni inhibitörlerin keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Lam vd., 2008). Fındık kabuğunun, α -glukozidaz üzerindeki inhibitör kapasitesi Tablo 4'te sunulmuştur. Elde edilen sonuçlar, referans bileşik olarak kullanılan anti diyabetik akarboz ile karşılaştırılarak Şekil 5'te verilmiştir. Numunenin α -glukozidaz inhibisyon etkisini gösteren IC_{50} değeri $194,4 \pm 7,5$ $\mu\text{g/mL}$ iken, akarbozun IC_{50} değeri $135,8 \pm 5,6$ $\mu\text{g/mL}$ bulunmuştur.

Tablo 4. Fındık kabuğu ekstraktının enzim inhibisyon aktivite sonuçları

Table 4. Enzyme inhibition activity results of hazelnut shell extract

Numune/standart	α -Glukozidaz IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Üreaz IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Fındık kabuğu	$194,4 \pm 7,5$	$24,7 \pm 0,9$
Akarboz	$135,8 \pm 5,6$	-
Tiyoüre	-	$10,5 \pm 0,4$

Fındığın sert kabuk, yeşil kabuk ve ince kabuk atıklarının antidiyabetik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, bu atıkların α -glukozidaz enzimini inhibisyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sert kabuk, $25,44$ mg/mL 'lik IC_{50} değeriyle en güçlü inhibitör etkiyi göstermiştir. Yeşil kabuk ve ince kabuk fraksiyonlarının IC_{50} değerleri ise sırasıyla $36,75$ mg/mL ve $27,61$ mg/mL olarak belirlenmiştir (Okumus ve Temiz, 2025). Bu sonuçlar, sert kabuğun diğer fraksiyonlara

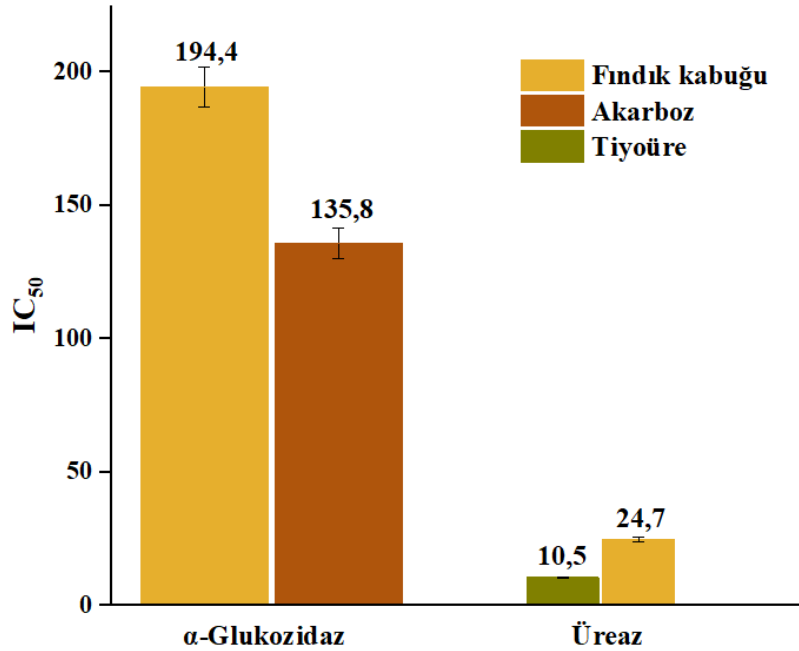
göre daha yüksek α -glukozidaz inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Masullo vd. (2022), *C. avellana* yan ürünlerinden izole ettikleri diarilheptanoidlerin α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerini inceleyerek, fındık yapraklarının diyabet tedavisi için potansiyel bir biyoaktif kaynak olabileceğini göstermiştir (Masullo vd., 2022). Yapılan araştırmalar fındık tüketiminin Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c, açlık kan şekeri, tokluk

kan şekeri ve insülin düzeylerinde olumlu etkiler gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Damavandi vd., 2013; Devi vd., 2016). Bu etkinin α -glukozidaz enzimi üzerindeki inhibisyon potansiyelinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

3.4 Üreaz İnhibitör Aktivitesi

Üreaz enzimi, ürenin karbon dioksit ve amonyağa hidrolizini katalizleyen bir enzimdir. Ürenin hidroliziyle oluşan amonyak ortamın alkalinitesini artırarak kronik gastrit, peptik ülser, mide kanseri gibi

hastalıklardan sorumlu olan patojenik bir bakteri olan *Helicobacter pylori*'nin büyümesini kolaylaştırır. Tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri ve antibiyotik direncin artması nedeniyle doğal ürünlere olan ilgi artmaktadır (Wahid vd., 2020; Can vd., 2022). Fındık kabuğu ekstraktının anti-üreaz kapasitesi, standart olarak kullanılan tiyoüre ile karşılaştırılmış olup, sonuçlar Tablo 4'te sunulmuştur. Kabuğun etanol ekstraktı $24,7 \pm 0,9$ $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerine sahipken, tiyoürenin IC_{50} değeri $10,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$ olarak Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Fındık kabuğu ve standartların enzim inhibisyon kapasitesi

Figure 5. Enzyme inhibition capacity of hazelnut shell and standards

Öte yandan üre, yüksek azot içeriği, düşük maliyet ve erişilebilirlik gibi avantajlarıyla tarımda en çok kullanılan gübrelerden biridir. Ancak ürenin hidrolizi sonucu oluşan gazlar ve iyonlar çevresel sorunlara yol açarak sera gazı emisyonlarını ve su kirliliğini artırır. Bu durum, mahsullerin azot alımını da olumsuz etkiler. Bu nedenle, tarımda üreaz inhibitörleri gibi teknolojiler kullanılarak azot gübrelerinin daha verimli yönetilmesi ve çevresel etkilerinin azaltılması hedeflenmektedir (Modolo vd., 2015; 2018).

Literatürde fındık kabuklarının üreaz enzimi üzerinde inhibitör etkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat mevcut çalışmayla uyumlu olarak protokatekuik aldehit türevlerinin toprak üreazlarını inhibe ettiği bildirilen çalışmalar mevcuttur (Horta vd., 2016). Demir vd. (2024), yeni sentezledikleri gallik asit türevli azo bileşiklerinin üreaz inhibisyon kapasitesini incelemiş ve tüm bileşiklerin IC_{50} değerleri 4,8-165,6 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişen oranlarda inhibisyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. En güçlü

inhibitör etkiyi gösteren bileşik, 4,8 µg/mL'lik IC₅₀ değeriyle, standart inhibitör tiyoüreye (20,04 µg/mL) kıyasla daha yüksek aktivite göstermiştir (Demir vd., 2024). Bu bakımdan, fındık kabukları yüksek gallik asit içeriğiyle sentetik bileşiklere doğal bir alternatif olarak kullanılabilir.

3.5 Antiinflamatuvar Aktivitenin Belirlenmesi

Protein denatürasyonu, inflamasyonun başlıca nedenlerinden biri olarak, proteinlerin ikincil ve üçüncül yapılarının bozulmasıyla ortaya çıkar ve ısı veya kimyasal maddeler gibi stres faktörleri tarafından tetiklenir. Denatüre olan proteinler, işlevselliklerini kaybederek hücrel bozulmalara yol açabilir;

bu durum, inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynar ve romatizmal artrite dönüşebilen otoimmün reaksiyonları başlatan otoantijen üretimine yol açabilir. Bu nedenle, protein denatürasyonunu önleyebilen ajanlar, inflamatuvar hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir (Amin vd., 2020; Kpmissi vd., 2023). Fındık kabuğunun antiinflamatuvar etkinliği BSA denatürasyonu yoluyla incelenmiş ve sonuçlar diklofenak standardı ile karşılaştırmalı olarak Tablo 5'te verilmiştir. Fındık kabuğu özütünün IC₅₀ değeri 346,4±14,1 µg/mL olarak belirlenirken, standart olarak kullanılan diklofenak sodyumun IC₅₀ değeri 127,4±5,3 µg/mL olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5. Fındık kabuğunun antiinflamatuvar kapasitesi

Table 5. Anti-inflammatory capacity of hazelnut shell

Numune/standart	Anti BSA Denatürasyonu IC ₅₀ (µg/mL)
Fındık kabuğu	346,4±14,1
Diklofenak Sodyum	127,4±5,3

Bitkisel bazlı fenolik bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitesini gösteren birçok çalışma mevcuttur (Beara vd., 2012; Benevides Bahiense vd., 2017; Ribeiro vd., 2019). Ancak, fındıkların antiinflamatuvar aktivitesi hakkında çok az çalışma bulunmaktadır. Aşırı nitrik oksit (NO) üretimi, doku yaralanmaları ve romatoid artrit gibi iltihaplı hastalıklara ve patolojik durumlara yol açabilmektedir. NO, nükleer faktör-κB (NF-κB) sinyal yolu aracılığıyla inflamasyon sürecinde, mitojenler, sitokinler ve endotoksinler gibi çeşitli uyarıcılar tarafından hızla üretilebilir. Bu nedenle, NO ekspresyonunun bloke edilmesinin inflamatuvar hastalıkları tedavi etme stratejilerinden biri olduğu düşünülmektedir (Surh vd., 2001; Zong vd., 2012). Fındık, badem ve yer fıstığı kabuklarından elde edilen

etanolik ekstraktların antiinflamatuvar aktivitesinin belirlenmesi amacıyla lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış RAW 264.7 makrofajları kullanılarak hücrel NO üretimini inhibe etme kabiliyeti değerlendirilmiştir. Fındık kabuğu diğer atıklara kıyasla 39 µg/mL IC₅₀ değeriyle en güçlü inhibisyon aktivite gösterirken, L-NAME (pozitif kontrol) NO salınımını 67,4 µg/mL konsantrasyonda %45,7 oranında inhibe etmiştir (Bouzaiene vd., 2024). Yapılan bir diğer çalışmada, fındıktan izole edilen yeni bir polipeptidin (Leu-Asp-Ala-Pro-Gly-His-Arg), LPS kaynaklı RAW264.7 makrofajlarında interlökin-1β, interlökin-6 ve TNF-α üretimini baskıladığı ve NF-κB yolunu bloke ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ren vd., 2018). Abid vd. (2024), mevcut çalışmayla benzer

şekilde gallik asit ve kuersetin içeren *Atractylis aristata* bitkisinin farklı konsantrasyonlarını kullanarak sıgır serum albümini (BSA) denatürasyon yöntemiyle in vitro antiinflamatuvar aktivitesini incelemişlerdir. Çalışmada, 1,5625 mg/mL konsantrasyonunda %70 oranında inhibisyon elde edilmiştir (Abid vd., 2024).

4. Sonuçlar

Bu çalışmada, fındık işleme sürecinde ortaya çıkan başlıca atık ürünlerden biri olan fındık kabuğunun fenolik içeriği ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Etanol kullanılarak çevre dostu bir yöntemle elde edilen ekstrakt, yüksek toplam polifenol içeriği sayesinde güçlü DPPH ve ABTS radikal süpürücü özellik göstermiştir. Ayrıca, α -glukozidaz ve üreaz enzimlerine karşı belirgin inhibisyon göstermesi, antidiyabetik ve gastroprotektif potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur. BSA denatürasyon yöntemiyle değerlendirilen antiinflamatuvar etkisi de dikkat çekicidir. Elde edilen veriler, fındık kabuğunun zengin fenolik içeriği ve çok yönlü biyolojik aktiviteleri sayesinde, gıda endüstrisinde doğal katkı maddesi olarak ve farmasötik ürünlerde destekleyici ajan olarak değerlendirilme potansiyelini ortaya koymaktadır. Böylece hem fonksiyonel gıda ve takviye ürünlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir hem de tarımsal atıkların katma değeri yüksek biyolojik kaynaklara dönüştürülmesi açısından sürdürülebilir bir yaklaşım sunmaktadır. Bu potansiyelin daha iyi anlaşılabilmesi için, biyolojik aktiviteden sorumlu bileşiklerin izole edilerek yapısal ve farmakolojik olarak detaylandırılması, ilgili sektörlerde yenilikçi uygulamaların önünü açacaktır. Ayrıca, ekstraktın anti-kanser, antibakteriyel, sitotoksik ve genotoksik etkilerinin kapsamlı bir şekilde inceleneceği ileri çalışmalar, tıbbi kullanıma yönelik daha

somut adımların atılmasına katkı sağlayacaktır.

Yazar katkısı (Author contribution)

Yazar, çalışmanın tasarımı, verilerin toplanması, analizi ve makalenin yazımını tek başına gerçekleştirmiştir.

Finansman beyanı

Bu araştırma herhangi bir fon kuruluşundan, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerden özel bir hibe almamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Etik standartlar

Bu çalışma için Etik Kurul Kararı gerekmemektedir.

Kaynaklar

- Abid, A., Wafa, Z., Belguidoum, M., Touahria, T., Mekhadmi, N. E., Dekmouche, M., Bechki, L., Bireche, K., Boussebaa, W., AL-Farga, A. (2024). Exploring the anti-inflammatory, sedative, antidiabetic, and antioxidant potential in in-vitro and in-vivo models and phenolic profiling of *Atractylis aristata* Batt. *Journal of Ethnopharmacology*, 330, 118252. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118252>
- Alasalvar, C., Karamač, M., Amarowicz, R., Shahidi, F. (2006). Antioxidant and Antiradical Activities in Extracts of Hazelnut Kernel (*Corylus avellana* L.) and Hazelnut Green Leafy Cover. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13), 4826–4832. <https://doi.org/10.1021/jf0601259>
- Amin, M. Z., Rity, T. I., Uddin, M. R., Rahman, M. M., Uddin, M. J. (2020). A comparative assessment of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-bacterial activities of hybrid and indigenous varieties of pumpkin (*Cucurbita maxima* Linn.) seed oil.

- Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 28, 101767. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101767>
- Bakhouch, I., Aliat, T., Boubellouta, T., Gali, L., Şen, A., Bellik, Y. (2021). Phenolic contents and in vitro antioxidant, anti-tyrosinase, and anti-inflammatory effects of leaves and roots extracts of the halophyte *Limonium delicatulum*. *South African Journal of Botany*, 139, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.01.030>
- Beara, I. N., Lesjak, M. M., Četojević-Simin, D. D., Orčić, D. Z., Janković, T., Anačkov, G. T., Mimica-Dukić, N. M. (2012). Phenolic profile, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic activities of endemic *Plantago reniformis* G. Beck. *Food Research International*, 49(1), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.08.006>
- Bener, M., Şen, F. B., Önem, A. N., Bekdeşer, B., Çelik, S. E., Lalikoglu, M., Aşçı, Y. S., Capanoglu, E., Apak, R. (2022). Microwave-assisted extraction of antioxidant compounds from by-products of Turkish hazelnut (*Corylus avellana* L.) using natural deep eutectic solvents: Modeling, optimization and phenolic characterization. *Food Chemistry*, 385, 132633. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132633>
- Benevides Bahiense, J., Marques, F. M., Figueira, M. M., Vargas, T. S., Kondratyuk, T. P., Endringer, D. C., Scherer, R., Fronza, M. (2017). Potential anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities of *Sambucus australis*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 991–997. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285324>
- Bouzaiene, A., Mansour, R. Ben, Jemaa-Guirat, M. Ben, Hammami, I., Trabelsi, D., Msaada, K., Labidi, N. (2024). Exploring the bioactive potential of dried fruit by-products: a focus on hazelnut, peanut, and almond teguments and shells. *International Journal of Environmental Health Research*. <https://doi.org/10.1080/09603123.2024.2373174>
- Cabo, S., Aires, A., Carvalho, R., Pascual-Seva, N., Silva, A. P., Gonçalves, B. (2021). *Corylus avellana* L. Husks an Underutilized Waste but a Valuable Source of Polyphenols. *Waste and Biomass Valorization*, 12(7), 3629–3644. <https://doi.org/10.1007/s12649-020-01246-4>
- Can, Z., Kara, Y., Kolaylı, S., Çakmak, I. (2022). Determination of Anti-Urease Activity of Propolis From Marmara Region of Turkey. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 22(1), 25–30. <https://doi.org/10.31467/uluaricilik.1068885>
- Castelluccio, C., Bolwell, G. P., Gerrish, C., Rice-Evans, C. (1996). Differential distribution of ferulic acid to the major plasma constituents in relation to its potential as an antioxidant. *The Biochemical Journal*, 316 (Pt 2)(Pt 2), 691–694. <https://doi.org/10.1042/bj3160691>
- Chang, Y., Fan, W., Shi, H., Feng, X., Zhang, D., Wang, L., Zheng, Y., Guo, L. (2022). Characterization of phenolics and discovery of α -glucosidase inhibitors in *Artemisia argyi* leaves based on ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and relevance analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 220(June). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114982>
- Chen, J., Xia, P. (2024). Health effects of synthetic additives and the substitution potential of plant-based additives. *Food Research International*, 197, 115177. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115177>
- Ciarmiello, L. F., Mazzeo, M. F., Minasi, P., Peluso, A., De Luca, A., Piccirillo, P., Siciliano, R. A., Carbone, V. (2014). Analysis of Different European Hazelnut (*Corylus avellana* L.) Cultivars: Authentication, Phenotypic Features, and Phenolic Profiles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(26), 6236–6246. <https://doi.org/10.1021/jf5018324>
- Ciemniewska-Zytkiewicz, H., Verardo, V., Pasini, F., Bryś, J., Koczoń, P., Caboni, M. F. (2015). Determination of lipid and phenolic fraction in two hazelnut (*Corylus avellana* L.) cultivars grown in Poland. *Food*

- Chemistry*, *168*, 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.107>
- Contini, M., Baccelloni, S., Massantini, R., Anelli, G. (2008). Extraction of natural antioxidants from hazelnut (*Corylus avellana* L.) shell and skin wastes by long maceration at room temperature. *Food Chemistry*, *110*(3), 659–669. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.060>
- Çebi, A., Tepe, Y., Alioglu, İ., Ari, F. (2024). Inducing Effect of *Corylus avellana* on Cytotoxic Activity in Lung and Breast Cancer Cells via Apoptosis. *Plant Foods for Human Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s11130-024-01198-3>
- Dai, J., Mumper, R. J. (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules*, *15*(10), 7313–7352. <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
- Damavandi, R. D., Eghtesadi, S., Shidfar, F., Heydari, I., Foroushani, A. R. (2013). Effects of hazelnuts consumption on fasting blood sugar and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Journal of Research in Medical Sciences*, *18*(4), 314–321.
- Demir, A., Turumtay, H., Emirik, M., Sandalli, C., Kanbolat, Ş., Özgen, U., Turumtay, E. A. (2019). Paeoniflorigenone purified from *Paeonia daurica* roots potently inhibits viral and bacterial DNA polymerases: investigation by experimental validation and docking simulation. *Medicinal Chemistry Research*, *28*(12), 2232–2245. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02449-8>
- Demir, E., Kocaokutgen, H., Yenigun, S., Ozen, T. (2024). Synthesis, spectral characterization and biological activities of o,o'-dihydroxyazo compounds containing gallic acid: Molecular docking and dynamics simulation and MM-PBSA studies. *Journal of the Indian Chemical Society*, *101*(11), 101414. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2024.101414>
- Devi, A., Chisholm, A., Gray, A., Tey, S. L., Williamson-Poutama, D., Cameron, S. L., Brown, R. C. (2016). Nut-enriched bread is an effective and acceptable vehicle to improve regular nut consumption. *European Journal of Nutrition*, *55*(7), 2281–2293. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1038-3>
- Dhameja, M., Kumar, H., Kurella, S., Uma, A., Gupta, P. (2022). Flavone-1,2,3-triazole derivatives as potential α -glucosidase inhibitors: Synthesis, enzyme inhibition, kinetic analysis and molecular docking study. *Bioorganic Chemistry*, *127*(June), 8. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106028>
- Di Michele, A., Pagano, C., Allegrini, A., Blasi, F., Cossignani, L., Raimo, E. Di, Faieta, M., Oliva, E., Pittia, P., Primavilla, S., Sergi, M., Vicino, C., Ricci, M., Schirone, B., Perioli, L. (2021). Hazelnut Shells as Source of Active Ingredients: Extracts Preparation and Characterization. *Molecules*, *26*(21), 6607. <https://doi.org/10.3390/molecules26216607>
- Edo, G. I., Nwachukwu, S. C., Ali, A. B. M., Yousif, E., Jikah, A. N., Zainulabdeen, K., Ekokotu, H. A., Isoje, E. F., Igbuku, U. A., Opiti, R. A., Akpogheli, P. O., Owhero, J. O., Essaghah, A. E. A. (2025). A review on the composition, extraction and applications of phenolic compounds. *Ecological Frontiers*, *45*(1), 7–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecofro.2024.09.008>
- Esposito, T., Sansone, F., Franceschelli, S., Del Gaudio, P., Picerno, P., Aquino, R., Mencherini, T. (2017). Hazelnut (*Corylus avellana* L.) Shells Extract: Phenolic Composition, Antioxidant Effect and Cytotoxic Activity on Human Cancer Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(2), 392. <https://doi.org/10.3390/ijms18020392>
- Gad, S. E., Sullivan, D. W. (2014). Generally Recognized as Safe (GRAS). In *Encyclopedia of Toxicology* (pp. 706–709). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00848-4>
- Gavilán-CuiCui, G., Padilla-Contreras, D., Manterola-Barroso, C., Morina, F., Meriño-Gergichevich, C. (2024). Antioxidant Performance in Hazelnut (*Corylus avellana*

- L.) Cultivars Shell Is Substantially Influenced by Season and Locality. *Agronomy*, 14(7). <https://doi.org/10.3390/agronomy14071412>
- Gülsoy, E., Kaya, E. D., Türkhan, A., Bulut, M., Koyuncu, M., Güler, E., Sayın, F., Muradoğlu, F. (2023). The Effect of Altitude on Phenolic, Antioxidant and Fatty Acid Compositions of Some Turkish Hazelnut (*Coryllus avellana* L.) Cultivars. *Molecules*, 28(13). <https://doi.org/10.3390/molecules28135067>
- Horta, L., Mota, Y., Barbosa, G., Braga, T., Marriel, I., de Fátima, Â., Modolo, L. (2016). Urease Inhibitors of Agricultural Interest Inspired by Structures of Plant Phenolic Aldehydes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20160208>
- Kaliora, A. C., Kogiannou, D. A. A., Kefalas, P., Papassideri, I. S., Kalogeropoulos, N. (2014). Phenolic profiles and antioxidant and anticarcinogenic activities of Greek herbal infusions; balancing delight and chemoprevention? *Food Chemistry*, 142, 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.056>
- Kpemissi, M., Kantati, Y. T., Veerapur, V. P., Eklun-Gadegbeku, K., Hassan, Z. (2023). Anti-cholinesterase, anti-inflammatory and antioxidant properties of *Combretum micranthum* G. Don: Potential implications in neurodegenerative disease. *IBRO Neuroscience Reports*, 14, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.001>
- Król, K., Gantner, M., Piotrowska, A. (2019). Morphological Traits, Kernel Composition and Sensory Evaluation of Hazelnut (*Corylus avellana* L.) Cultivars Grown in Poland. *Agronomy*, 9(11), 703. <https://doi.org/10.3390/agronomy9110703>
- Kulinsky, V. I. (2007). Biochemical aspects of inflammation. *Biochemistry (Moscow)*, 72(6), 595–607. <https://doi.org/10.1134/S0006297907060028>
- Lam, S. H., Chen, J. M., Kang, C. J., Chen, C. H., Lee, S. S. (2008). α -Glucosidase inhibitors from the seeds of *Syagrus romanzoffiana*. *Phytochemistry*, 69(5), 1173–1178. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.12.004>
- López, L., Rivas, S., Moure, A., Vila, C., Parajó, J. (2020). Development of Pretreatment Strategies for the Fractionation of Hazelnut Shells in the Scope of Biorefinery. *Agronomy*, 10(10), 1568. <https://doi.org/10.3390/agronomy10101568>
- M.W. Weatherburn. (1967). M.W. Weatherburn. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia, *Anal. Chem.*, 39 (1967) 971- 974. M.W. Weatherburn, 39, 971–974.
- Mahernia, S., Bagherzadeh, K., Mojab, F., Amanlou, M. (2015). Urease inhibitory activities of some commonly consumed herbal medicines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(3), 943–947.
- Mahomoodally, M. F., Sieniawska, E., Sinan, K. I., Nancy Picot-Allain, M. C., Yerlikaya, S., Cengiz Baloglu, M., Altunoglu, Y. C., Senkardes, I., Rengasamy, K. R., Zengin, G. (2020). Utilisation of *Rhododendron luteum* Sweet bioactive compounds as valuable source of enzymes inhibitors, antioxidant, and anticancer agents. *Food and Chemical Toxicology*, 135(December 2019). <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111052>
- Masullo, M., Lauro, G., Cerulli, A., Bifulco, G., Piacente, S. (2022). *Corylus avellana*: A Source of Diarylheptanoids With α -Glucosidase Inhibitory Activity Evaluated by in vitro and in silico Studies. *Frontiers in Plant Science*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.805660>
- Modolo, L. V., da-Silva, C. J., Brandão, D. S., Chaves, I. S. (2018). A minireview on what we have learned about urease inhibitors of agricultural interest since mid-2000s. *Journal of Advanced Research*, 13, 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.04.001>
- Modolo, L. V., de Souza, A. X., Horta, L. P., Araujo, D. P., de Fátima, Â. (2015). An overview on the potential of natural products as ureases inhibitors: A review. *Journal of*

- Advanced Research*, 6(1), 35–44.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.09.001>
- Okumus, E., Temiz, M. A. (2025). Hazelnut by-products as a valuable resource: Lipid peroxidation inhibition effect, bioaccessibility and antidiabetic properties. *Food Bioscience*, 65, 106018.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.106018>
- Pérez-Armada, L., Rivas, S., González, B., Moure, A. (2019). Extraction of phenolic compounds from hazelnut shells by green processes. *Journal of Food Engineering*, 255, 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2019.03.008>
- Randhir, R., Lin, Y.-T., Shetty, K. (2004). Phenolics, their antioxidant and antimicrobial activity in dark germinated fenugreek sprouts in response to peptide and phytochemical elicitors. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 13(3), 295–307.
- Rashidinejad, A., Boostani, S., Babazadeh, A., Rehman, A., Rezaei, A., Akbari-Alavijeh, S., Shaddel, R., Jafari, S. M. (2021). Opportunities and challenges for the nanodelivery of green tea catechins in functional foods. *Food Research International*, 142, 110186.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110186>
- Ren, D., Wang, P., Liu, C., Wang, J., Liu, X., Liu, J., Min, W. (2018). Hazelnut protein-derived peptide LDAPGHR shows anti-inflammatory activity on LPS-induced RAW264.7 macrophage. *Journal of Functional Foods*, 46, 449–455.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.04.024>
- Ribeiro, D., Proença, C., Varela, C., Janela, J., Tavares da Silva, E. J., Fernandes, E., Roleira, F. M. F. (2019). New phenolic cinnamic acid derivatives as selective COX-2 inhibitors. Design, synthesis, biological activity and structure-activity relationships. *Bioorganic Chemistry*, 91, 103179.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103179>
- Ruiz-Ruiz, J. C., Matus-Basto, A. J., Acereto-Escoffí, P., Segura-Campos, M. R. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic compounds isolated from *Melipona beecheii* honey. *Food and Agricultural Immunology*, 28(6), 1424–1437.
<https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1347148>
- Salem, M. A., Aborehab, N. M., Al-Karmalawy, A. A., Fernie, A. R., Alseekh, S., Ezzat, S. M. (2022). Potential Valorization of Edible Nuts By-Products: Exploring the Immune-Modulatory and Antioxidants Effects of Selected Nut Shells Extracts in Relation to Their Metabolic Profiles. *Antioxidants*, 11(3), 462.
<https://doi.org/10.3390/antiox11030462>
- Şeker, M. E. (2023). Elemental analysis and health risk assessment of different hazelnut varieties (*Corylus avellana* L.) collected from Giresun - Turkey. *Journal of Food Composition and Analysis*, 122.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105475>
- Shahidi, F., Alasalvar, C., Liyana-Pathirana, C. M. (2007). Antioxidant phytochemicals in hazelnut kernel (*Corylus avellana* L) and hazelnut byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(4), 1212–1220.
<https://doi.org/10.1021/jf062472o>
- Singleton, V. L., Orthofer, R., Lamuela-Raventós, R. M. (1999). [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent (pp. 152–178).
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)99017-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99017-1)
- Siriwardhana, S. S. K. W., Shahidi, F. (2002). Antiradical activity of extracts of almond and its by-products. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 79(9), 903–908.
<https://doi.org/10.1007/s11746-002-0577-4>
- Stévigny, C., Rolle, L., Valentini, N., Zeppa, G. (2007). Optimization of extraction of phenolic content from hazelnut shell using response surface methodology. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(15), 2817–2822.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.2994>
- Surh, Y.-J., Chun, K.-S., Cha, H.-H., Han, S. S.,

- Keum, Y.-S., Park, K.-K., Lee, S. S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 480–481, 243–268. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00183-X)
- URL-1, (2025). <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL>, 11.01.2025.
- Venkatachalam, M., Sathe, S. K. (2006). Chemical Composition of Selected Edible Nut Seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(13), 4705–4714. <https://doi.org/10.1021/jf0606959>
- Wahid, S., Jahangir, S., Versiani, M. A., Khan, K. M., Salar, U., Ashraf, M., Farzand, U., Wadood, A., Kanwal, Ashfaq-ur-Rehman, Arshia, Taha, M., Perveen, S. (2020). Atenolol thiourea hybrid as potent urease inhibitors: Design, biology-oriented drug synthesis, inhibitory activity screening, and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 94, 103359. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103359>
- Wu, Y., Han, Z., Wen, M., Ho, C.-T., Jiang, Z., Wang, Y., Xu, N., Xie, Z., Zhang, J., Zhang, L., Wan, X. (2022). Screening of α -glucosidase inhibitors in large-leaf yellow tea by offline bioassay coupled with liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Science and Human Wellness*, 11(3), 627–634. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.12.019>
- Yang, Z., Wang, W., Qi, Y., Yang, Y., Chen, C.-H., Liu, J.-Z., Chu, G.-X., Bao, G.-H. (2022). Exploring new catechin derivatives as SARS-CoV-2 Mpro inhibitors from tea by molecular networking, surface plasma resonance, enzyme inhibition, induced fit docking, and metadynamics simulations. *Computers in Biology and Medicine*, 151, 106288. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106288>
- Yuan, B., Lu, M., Eskridge, K. M., Isom, L. D., Hanna, M. A. (2018). Extraction, identification, and quantification of antioxidant phenolics from hazelnut (*Corylus avellana* L.) shells. *Food Chemistry*, 244, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.09.116>
- Yurttaş, H. C., Schafer, H. W., Warthesen, J. J. (2000). Antioxidant Activity of Nontocopherol Hazelnut (*Corylus spp.*) Phenolics. *Journal of Food Science*, 65(2), 276–280. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2000.tb15993.x>
- Zhao, J., Wang, X., Lin, H., Lin, Z. (2023). Hazelnut and its by-products: A comprehensive review of nutrition, phytochemical profile, extraction, bioactivities and applications. In *Food Chemistry* (Vol. 413). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135576>
- Zong, Y., Sun, L., Liu, B., Deng, Y.-S., Zhan, D., Chen, Y.-L., He, Y., Liu, J., Zhang, Z.-J., Sun, J., Lu, D. (2012). Resveratrol Inhibits LPS-Induced MAPKs Activation via Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Murine RAW 264.7 Macrophage Cells. *PLoS ONE*, 7(8), e44107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044107>