

ÜZÜM ÇEKİRDEĞİNİN FONKSİYONEL ETKİLERİ

Seydi YIKMIŞ¹, Elif DEMİR^{2*}

¹Gıda Teknolojisi Bölümü / Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

²Beslenme ve Diyetetik Bölümü / Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

*(elifdmr.elii@hotmail.com) Başlıca yazarın mail adresi

Özet – Tüketicilerin besin değeri yüksek ve sağlığa yararlı olabilecek özelliklere sahip gıdalara olan ilgisi sürekli olarak artmaktadır. Uzunca bir süredir insan beslenmesinde var olan üzüm, içerdiği zengin bileşikler ile fonksiyonel gıdalar arasında yer almakta olup doğrudan tüketimin yanı sıra çeşitli yollarla işlenerek, kurutulmuş sofralarda yer almaktadır. Bu gıdanın işlenmesinde (örneğin meyve suyu, şarap vb. elde edilmesi) fazla miktarda üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, posa gibi farklı atıklar ortaya çıkmakta olup atıkların sağlık üzerine olumlu etki gösterecek oranlarda fenolik bileşik içerdiği sonucu göz önünde bulundurulmaktadır. Fenolik bileşiklerin sağlık üzerinde diyabet, kanser, kolesterol, yaşlanma gibi durumlara karşı potansiyel etkilerinin yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilmesi ve özellikle atık ürün olarak ortaya çıkan üzüm çekirdeğinin zengin içeriğinin dikkat çekmesi ile bu besin atıklarının değerlendirilmesi adına alternatif yaklaşımlar düşünülmektedir. Çeşitli yöntemler ile üzüm çekirdeği içerisinde yer alan polifenollerin çıkarılması ve polifenol içeriği düşük olan gıdalara eklenmesi veya takviye olarak alınması benimsenen yaklaşımlardan bazılarıdır. Bu doğrultuda planlanan birçok çalışma üzüm çekirdeğinden elde edilen farklı yapılarıdaki biyoaktif bileşiklerin yani antosiyanidinlerin güvenilir alım dozlarına dikkat çekilmektedir. Farklı süre ve dozlarda antosiyanidin alımının uygulandığı çalışmalarda herhangi bir toksik bulgu olmadığı, sağlığı teşvik edici etkiler gösterdiği sonucu ifade edilmektedir. Bu çalışmanın amacı üzüm çekirdeğinde zengin olarak bulunan polifenollerin sağlığı teşvik edici fonksiyonel özelliklerini literatür taraması ile ele almaktır.

Anahtar Kelimeler – Üzüm Çekirdeği, Toksikite, Biyoaktif Bileşenler, Polifenoller, Fonksiyonel Gıda

I. GİRİŞ

Beslenme ve insan sağlığı arasındaki ilişkinin giderek ilgi çekmesi, sağlıklı yaşama yönelten beslenme tarzının benimsenmeye çalışılması ile çeşitli besin kategorileri de ortaya çıkmaktadır. Fonksiyonel gıdalar bu kategoriler arasında yer almakta ve oldukça dikkat çekmektedir. Her besin fonksiyonel özellik içeren bileşiklere istenen oranlarda sahip olmamakla beraber bu besinlerin fonksiyonel bileşiklerinin artırılması da tasarlanmaktadır [1] [2].

Sofralarda doğrudan yer alan, meyve suyu veya şarap üretilen, daha uzun raf ömrü için kurutulmuş üzüm içerdiği zengin fenolik bileşikler ile fonksiyonel gıdalar arasında yer almaktadır [2]. Üzüm tanesi %50 kabuk, %25 çekirdek ve %25 saptardan oluşmaktadır [3]. Üzüm çekirdeği

endüstriyel yan ürün olarak ortaya çıkmakta ve içerdiği yüksek fenolik bileşiklerden dolayı özellikle ABD, Avustralya, Kore ve Japonya ülkelerinde besin takviyesi olarak değerlendirilmekte olup popüleritesi gün geçtikçe artmaktadır[4][5]. Bunun sebebi üzüm çekirdeğinin önemli mikro ve makro bileşiklere sahip olmasının yanı sıra proantosiyanidinler olarak bilinen başta kateşin olmak üzere karmaşık bir polifenolik bileşik havuzu içermesidir [6][7][8][9]. Yapılan çok sayıda çalışma sonucunda zengin polifenol içerikli üzüm çekirdeğinin anti-diyabetik, anti-bakteriyel ve anti-kanserojenik etki gösterdiği bildirilmektedir[10][11] [12] [13]. Kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki potansiyel etkisini göstermek amacıyla yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesini

düşürerek sağlığı düzeltici etkisi dikkat çekmektedir [14].

Bu çalışmada üzüm çekirdeğinin biyoaktif bileşenlerine, sağlık üzerine potansiyel etkilerine, toksisitesine ve endüstriyel kullanımına değinilmiştir. Üzüm çekirdeğinin atık olarak değerlendirilmemesi ve sağlık üzerine etkilerinin araştırılması adına rehberlik edilmesi amaçlanmaktadır.

II. ÜZÜM ÇEKİRDEĞİNİN BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ

Kurutulmuş üzüm çekirdeği %35 oranda diyet lifi ve fenolik bileşikler dahil %29 oranda ekstrakte edilebilen bileşikler, %11 oranda protein, %3 oranda mineral ve %7 oranda su içermektedir [15]. Üzüm çekirdeğinde bulunan yağ miktarı üzümün çeşidine göre farklılık göstermektedir. Bitkisel yağ grubu içerisinde yer alan ve yüksek oranda doymamış yağ asidi içeren üzüm çekirdeği kanser, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde potansiyel olumlu etki ile de ilişkilendirilmektedir [16]. Üzüm çekirdeğinde zengin bulunan flavanoidlerin düşük moleküler ağırlığı ve spesifik kimyasal yapıları ile çeşitli mekanizmalar oluşturarak yüksek antioksidan etki göstermesi ilgi çekmektedir [17]. C vitamini, E vitamini veya beta karoten gibi antioksidan özelliği mevcut diğer bileşiklere oranla daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmektedir [18].

III. ÜZÜM ÇEKİRDEĞİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Üzüm çekirdeği içerisinde yüksek oranda bulunan proantosiyanidinler, güçlü antioksidan etki göstermesi ile sağlık üzerine potansiyel etkileri oldukça ilgi çekmektedir [19]. Hücreleri oksidatif strese karşı koruyabilen bu bileşik aynı zamanda anti-inflamatuar etki göstermektedir [15][20]. Üzüm çekirdeği içeriğindeki polifenollere ek olarak diğer biyoaktif bileşenleri ile de anti-inflamatuar, anti-apoptotik, anti-nekrotik, kardiyovasküler ve anti-kanserojen aktivite göstermektedir. Cilt yaşlanması dahil olmak üzere birçok hastalığa karşı faydalı etkilere sahiptir [21].

A. Anti-Kanserojenik Etki

Dünya Kanser Araştırma Fonu, özellikle gelişmiş ülkelerde meydana gelen kanser vakalarının; aşırı kilo, fiziksel hareketsizlik ve yetersiz beslenme ile ilişkili olduğunu tahmin etmektedir. Ayrıca sebze ve

meyvelerin kanseri önleme de etkili bir katkısı olduğu bildirilmektedir [23],[24]. Üzüm çekirdeğinde bulunan fenolik bileşikler sağlıklı hücreleri etkilemeden tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermektedir [24]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda çeşitli sebepler ile gelişen tümör yapılarının üzüm çekirdeği içerisinde bulunan proantosiyanidin ile baskılandığıda bildirilmektedir [25][26]. Ayrıca, yapılan bir çalışmada proantosiyanidin kemoterapötik ajanlarda tümör hücreleri üzerine toksisite etkisini arttırdığı görülmekte olup kanser tedavisinde takviye olarak kullanımı fikrini düşündürmektedir [27].

B. Anti-Kolesterol Etki

Yüksek miktarda linoleik asit içeren üzüm çekirdeğinin, damar sertliği oluşumu mekanizmasında etken olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü ve toplam kan kolesterolü seviyesinde düşüşe neden olduğu bildirilmektedir [15]. Aynı zamanda üzüm çekirdeğinin proantosiyanidin açısından zengin olmasıda yüksek antioksidan aktivite göstermesine bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklara karşı potansiyel koruyucu etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Proantosiyanidin etki mekanizmasının incelendiği bir çalışma da LDL oksidasyonunun bastırılmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir [28]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda,, bağırsaktan kolesterol emiliminin inhibe edilerek atımının arttırıldığı, plazma total kolesterol ve trigliserit seviyelerinin önemli ölçüde azaltıldığı sonuçları görülmektedir [29] [30].

C. Anti-Hipertansif Etki

Tansiyon, birinci basamak hastalık grubu içerisinde yer alan ve inme için büyük risk teşkil eden bir hastalıktır [31]. Tansiyon kontrolü sağlamak amacıyla uzun vadeli olarak ilaç tedavisi uygulanması yaygındır ancak bununla beraber birçok yan etkinin görülmesi yeni riskler teşkil etmektedir. Flavonoidler ve polifenoller açısından zengin meyve ve sebzelerin hipertansiyonun kontrolünde doğal bir terapi olarak kullanılabilceği yaklaşımı söz konusudur [32]. Proantosiyanidin açısından zengin üzüm çekirdeğinin antihipertansif aktivitesi üzerine yapılan çalışmaların sonucu hipertansiyonun kontrol edilebildiğini

bildirmektedir. Üzüm çekirdeği, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) ve nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu baskılayarak oksidatif stresi azaltmakta ve antihipertansif etki göstermektedir [33] [34][35].

D. Anti-Mikrobiyal Etki

Flavanol içeriği zengin üzüm çekirdeğinin antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi üzerine yapılan incelemeler bu bağlamda, üzüm çekirdeğindeki flavonoidlerin ve türevlerinin miktarının yüksek olmasının antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olduğu sonucu bildirmektedir [36]. Aynı zamanda üzüm çekirdeği üzerinde yapılan çalışmalar üzüm çekirdeğinin *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif bakterilere karşı etkili bir şekilde kullanılabilmesi ancak *Escherichia coli* veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif bakterilere karşı daha etkili kullanılabilmesi sonucu görülmektedir [37].

E. Anti-aging

Plasebo kontrollü yürütülen bir çalışmada; C vitamini, E vitamini, domates özü, soya izoflavonları ve balık polisakkaritlerinin yanı sıra üzüm çekirdeği özünün besin takviyesi olarak alınmasında menopoz sonrası sağlıklı kadınlarda cildin durumunu, sıkılığını ve yapısını iyileştirdiği bulgusu bildirilmektedir [38]. Yapılan başka bir çalışmada üzüm çekirdeği özlerinin melanin pigment oluşumunu ve ultraviyole kaynaklı hiperpigmentasyon gelişimini baskıladığı sonucu görülmektedir. Karşılaştırılmalı çalışma da ultraviyole kaynaklı hiperpigmentasyon gelişiminin baskılanma oranının C vitamininden daha etkili olduğu sonucu bulunmaktadır [39].

IV. ENDÜSTRİYEL KULLANIM

Polifenollerin sağlığı destekleyici ve hastalıkları önleyici etkilerinin ortaya çıkması ile beraber üzüm çekirdeklerinde bulunan yüksek polifenol içeriğinin elde edilmesi ve kullanılması ilgi çeken bir alan olmaktadır [21]. Proantosiyanidinlerin boyut ve yapılarında farklılık olması sebebi ile tasarlanan ayrıştırma yöntemleri tek bir antosiyanidin türünü değil farklı birçok türü de çıkarmak için kullanılmaya çalışılmaktadır. Geleneksel olarak polifenol eldesinde kullanılan yöntem organik çözücü

(metanol, aseton, etil asetat vb.) yaklaşımı olmaktadır [40] [41][42][43]. Bir ABD patenti üzüm çekirdeklerindeki polifenollerin eldesinde yüksek sıcaklık ve basınçta su kullanımını önerse de bu durum istenmeyen protein ve polisakkaritlerin çözünmesine yol açabileceği gibi süreci uzatmakta ve verimi düşürmektedir [44][45]. Ancak organik çözücü kullanımı; çalışan maruziyeti, gıdada kalıntı gibi etmenlere bağlı olarak güvenilirliği tartışılır bir konu olmaktadır [46]. Son zamanlarda hem polar hem de polar olmayan bileşiklerin elde edilmesi için uygulanan bir teknik olan basınçlı veya düşük polariteli su olarak da adlandırılan kritik altı su tekniği alternatif bir yöntem olarak görülmektedir. Bu mevcut teknik üzüm çekirdeğinden polifenollerin ayrıştırılmasında başarılı bir uygulama olarak bildirilmektedir [47].

V. TOKSİSİTE

Üzüm çekirdeği içeriğinde bulunan biyoaktif bileşen proantosiyanidin güvenli alımını kontrol etmek amacıyla fareler üzerinde yapılan birçok çalışma mevcuttur. Çeşitli dozlar ve sürelerde uygulanan çalışmalarda akut, subkronik veya kronik toksisite bulguları görülmediği bildirilmektedir [4] [48] [49].

VI. SONUÇLAR

Literatür taraması yapılarak derlenen bu çalışmada; fonksiyonel gıdalar arasında önemli bir yere sahip olan üzümün işlenmesi sırasında atık olarak değerlendirilen üzüm çekirdeğinin içeriği, biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine etkisi ele alınmaktadır. Üzüm yapısının %25 ini oluşturmakta olan çekirdek zengin biyoaktif bileşenlere sahiptir. Bu sebeple bu yapının atık olarak uzaklaştırılmamasına ve alternatif yöntemler ile bileşenlerinin kullanılmasına dikkat edilmektedir. Üzüm çekirdeği içeriğinde yüksek oranlarda bulunan biyoaktif bileşenler birçok akut ve kronik hastalığa karşı koruyucu etki göstermektedir. Mevcut polifenol bileşenlerin daha verimli elde edilmesi, sağlık üzerinde potansiyel koruyucu etkileri ve olası yan etkilerinin tespit edilmesi adına daha çok çalışmanın yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- [1] P. Kandyliş and E. Kokkinomagoulos, "Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and its Derivatives," *Foods (Basel, Switzerland)*, vol. 9, no. 2, 2020, doi: 10.3390/FOODS9020122.
- [2] E. Kokkinomagoulos and P. Kandyliş, "Sustainable Exploitation of By-Products of Vitivinicultural Origin in Winemaking," *Proc. 2020, Vol. 67, Page 5*, vol. 67, no. 1, p. 5, Nov. 2020, doi: 10.3390/ASEC2020-07521.
- [3] B. Jin and J. M. Kelly, "Wine industry residues," *Biotechnol. Agro-Industrial Residues Util. Util. Agro-Residues*, pp. 293–311, 2009, doi: 10.1007/978-1-4020-9942-7_15.
- [4] J. Yamakoshi, M. Saito, S. Kataoka, and M. Kikuchi, "Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 40, no. 5, pp. 599–607, May 2002, doi: 10.1016/S0278-6915(02)00006-6.
- [5] A. L. Waterhouse, S. Ignelzi, and J. R. Shirley, "A Comparison of Methods For Quantifying Oligomeric Proanthocyanidins From Grape Seed Extracts," *Am. J. Enol. Vitic.*, vol. 51, no. 4, pp. 383–389, Jan. 2000, doi: 10.5344/AJEV.2000.51.4.383.
- [6] A. M. Fine, "Oligomeric proanthocyanidin complexes: History, structure, and phytopharmaceutical applications," *Altern. Med. Rev.*, vol. 5, no. 2, pp. 144–151, 2000.
- [7] M. J. Jara-Palacios, B. Gordillo, M. L. González-Miret, D. Hernanz, M. L. Escudero-Gilete, and F. J. Heredia, "Comparative study of the enological potential of different winemaking byproducts: Implications in the antioxidant activity and color expression of red wine anthocyanins in a model solution," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 62, no. 29, pp. 6975–6983, Jul. 2014, doi: 10.1021/JF500978N/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JF-2014-00978N_0006.GIF.
- [8] M. Monagas *et al.*, "Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites," *Food Funct.*, vol. 1, no. 3, pp. 233–253, Nov. 2010, doi: 10.1039/C0FO00132E.
- [9] H. A. Weber *et al.*, "Comparison of proanthocyanidins in commercial antioxidants: Grape seed and pine bark extracts," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 55, no. 1, pp. 148–156, Jan. 2007, doi: 10.1021/JF063150N/SUPPL_FILE/JF063150NSI20061101_045941.PDF.
- [10] M. Pinent, M. Blay, M. C. Bladé, M. J. Salvadó, L. Arola, and A. Ardévol, "Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines," *Endocrinology*, vol. 145, no. 11, pp. 4985–4990, Nov. 2004, doi: 10.1210/EN.2004-0764.
- [11] S. Hogan, L. Zhang, J. Li, S. Sun, C. Canning, and K. Zhou, "Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase," *Nutr. Metab.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–9, Aug. 2010, doi: 10.1186/1743-7075-7-71/FIGURES/4.
- [12] D. F. Splittstoesser, J. J. Churey, and C. Y. Lee, "Growth characteristics of aciduric sporeforming bacilli isolated from fruit juices," *J. Food Prot.*, vol. 57, no. 12, pp. 1080–1083, 1994, doi: 10.4315/0362-028X-57.12.1080.
- [13] M. Kaur, R. P. Singh, M. Gu, R. Agarwal, and C. Agarwal, "Grape seed extract inhibits in vitro and in vivo growth of human colorectal carcinoma cells," *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, no. 20 PART 1, pp. 6194–6202, Oct. 2006, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1465.
- [14] J. Yamakoshi, S. Kataoka, T. Koga, and T. Ariga, "Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits," *Atherosclerosis*, vol. 142, no. 1, pp. 139–149, Jan. 1999, doi: 10.1016/S0021-9150(98)00230-5.
- [15] B. Matthäus, "Virgin grape seed oil: Is it really a nutritional highlight?," *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, vol. 110, no. 7, pp. 645–650, Jul. 2008, doi: 10.1002/EJLT.200700276.
- [16] "Shinagawa FB, de Santana FC, Torres LRO et al (2015) Grape seed oil: a potential functional food? Food Sci Technol 35(3):399–406 - Google'da Ara." [https://www.google.com.tr/search?q=Shinagawa+FB%2C+de+Santana+FC%2C+Torres+LRO+et+al+\(2015\)+Grape+seed+oil%3A+a+potential+functional+food%3F+Food+Sci+Technol+35\(3\)%3A399-406&ie=UTF-8&oe=](https://www.google.com.tr/search?q=Shinagawa+FB%2C+de+Santana+FC%2C+Torres+LRO+et+al+(2015)+Grape+seed+oil%3A+a+potential+functional+food%3F+Food+Sci+Technol+35(3)%3A399-406&ie=UTF-8&oe=) (accessed Jan. 24, 2023).
- [17] Z. Sameermahmood, L. Raji, T. Saravanan, A. Vaidya, V. Mohan, and M. Balasubramanyam, "Gallic Acid Protects RINm5F b-cells from Glucolipototoxicity by its Antiapoptotic and Insulin-secretagogue Actions," 2009, doi: 10.1002/ptr.2926.
- [18] K. Ali, F. Maltese, Y. H. Choi, and R. Verpoorte, "Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products," *Phytochem. Rev.*, vol. 9, no. 3, pp. 357–378, Sep. 2010, doi: 10.1007/S11101-009-9158-0.
- [19] T. Varzakas, G. Zakyntinos, and F. Verpoort, "Plant Food Residues as a Source of Nutraceuticals and Functional Foods," *Foods (Basel, Switzerland)*, vol. 5, no. 4, pp. 1–32, Dec. 2016, doi: 10.3390/FOODS5040088.
- [20] F. Hosseinzadeh, M. Salehi, N. Tanideh, D. Mehrabani, A. Sayarifard, and A. Sedighi, "The Healing Effect of Grape Seed Oil Enema with or without Sesame Oil in Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis of Rats," *World J. Plast. Surg.*, vol. 6, no. 2, p. 176, May 2017, Accessed: Jan. 23, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC5506352/
- [21] J. Shi, J. Yu, J. E. Pohorly, and Y. Kakuda, "Polyphenolics in Grape Seeds—Biochemistry and Functionality," <https://home.liebertpub.com/jmf>, vol. 6, no. 4, pp. 291–299, Jul. 2004, doi: 10.1089/109662003772519831.
- [22] Aicr and WCRF, "Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective A summary of the

- Third Expert Report”, Accessed: Mar. 03, 2023. [Online]. Available: <http://gco.iarc.fr/today>
- [23] “Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets,” *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 109, no. 7, pp. 1266–1282, Jul. 2009, doi: 10.1016/J.JADA.2009.05.027.
- [24] A. M. Engelbrecht *et al.*, “Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line,” *Cancer Lett.*, vol. 258, no. 1, pp. 144–153, Dec. 2007, doi: 10.1016/J.CANLET.2007.08.020.
- [25] A. Mittal, C. A. Elmetts, and S. K. Katiyar, “Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice: Relationship to decreased fat and lipid peroxidation,” *Carcinogenesis*, vol. 24, no. 8, pp. 1379–1388, Aug. 2003, doi: 10.1093/CARCIN/BGG095.
- [26] K. W. Singletary and B. Meline, “Effect of Grape Seed Proanthocyanidins on Colon Aberrant Crypts and Breast Tumors in a Rat Dual-Organ Tumor Model,” *Nutr. Cancer*, vol. 39, no. 2, pp. 252–258, 2001, doi: 10.1207/S15327914NC392_15.
- [27] K. Y. Cheah, G. S. Howarth, K. A. Bindon, J. A. Kennedy, and S. E. P. Bastian, “Low Molecular Weight Procyanidins from Grape Seeds Enhance the Impact of 5-Fluorouracil Chemotherapy on Caco-2 Human Colon Cancer Cells,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, p. e98921, Jun. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0098921.
- [28] J. A. Manthey, B. S. Buslig, and M. E. Baker, “Flavonoids in cell function,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 505, pp. 1–7, 2002, doi: 10.1007/978-1-4757-5235-9_1/COVER.
- [29] W. R. Leifert and M. Y. Abeywardena, “Grape seed and red wine polyphenol extracts inhibit cellular cholesterol uptake, cell proliferation, and 5-lipoxygenase activity,” *Nutr. Res.*, vol. 28, no. 12, pp. 842–850, Dec. 2008, doi: 10.1016/J.NUTRES.2008.09.001.
- [30] K. Tebib, J. M. Rouanet, and P. Besançon, “Antioxidant effects of dietary polymeric grape seed tannins in tissues of rats fed a high cholesterol-vitamin E-deficient diet,” *Food Chem.*, vol. 59, no. 1, pp. 135–141, May 1997, doi: 10.1016/S0308-8146(96)00253-1.
- [31] A. V Chobanian *et al.*, “The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report,” *jamanetwork.com*, vol. 289, pp. 2560–2572, 2003, Accessed: Mar. 03, 2023. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/196589>
- [32] G. Mancia, G. De Backer, ... A. D.-E. heart, and undefined 2007, “2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension,” *academic.oup.com*, Accessed: Mar. 03, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/28/12/1462/2844990>
- [33] L. Actis-Goretta, ... J. O.-J. of agricultural and, and undefined 2006, “Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods,” *ACS Publ.*, Accessed: Mar. 03, 2023. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf052263o>
- [34] J. Ottaviani, L. Actis-Goretta, J. Villordo, C. F.-Biochimie, and undefined 2006, “Procyanidin structure defines the extent and specificity of angiotensin I converting enzyme inhibition,” *Elsevier*, Accessed: Mar. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908405002294>
- [35] M. Quiñones *et al.*, “Low-molecular procyanidin rich grape seed extract exerts antihypertensive effect in males spontaneously hypertensive rats,” *Food Res. Int.*, vol. 51, no. 2, pp. 587–595, May 2013, doi: 10.1016/j.foodres.2013.01.023.
- [36] M. Anastasiadi, N. G. Chorianopoulos, G. J. E. Nychas, and S. A. Karoutounian, “Antilisterial activities of polyphenol-rich extracts of grapes and vinification byproducts,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 57, no. 2, pp. 457–463, Jan. 2009, doi: 10.1021/JF8024979.
- [37] “Jayaprakasha GK, Selvi T, Sakaria KK (2003) Antibacterial and antioxidant activities of grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Res Int* 36(2):117–122 - Google'da Ara.” [https://www.google.com.tr/search?q=Jayaprakasha+GK%2C+Selvi+T%2C+Sakaria+KK+\(2003\)+Antibacterial+and+antioxidant+activities+of+grape+\(Vitis+vinifera\)+seed+extracts.+Food+Res+Int+36\(2\)%3A117-122&ie=UTF-8&oe=](https://www.google.com.tr/search?q=Jayaprakasha+GK%2C+Selvi+T%2C+Sakaria+KK+(2003)+Antibacterial+and+antioxidant+activities+of+grape+(Vitis+vinifera)+seed+extracts.+Food+Res+Int+36(2)%3A117-122&ie=UTF-8&oe=) (accessed Jan. 24, 2023).
- [38] G. R. L. Skovgaard, A. S. Jensen, and M. L. Sigler, “Effect of a novel dietary supplement on skin aging in post-menopausal women,” *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006 60/10, vol. 60, no. 10, pp. 1201–1206, May 2006, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602438.
- [39] J. Yamakoshi *et al.*, “Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma,” *Phyther. Res.*, vol. 18, no. 11, pp. 895–899, Nov. 2004, doi: 10.1002/PTR.1537.
- [40] S. Kallithraka, C. Garcia-Viguera, P. Bridle, and J. Bakker, “Survey of solvents for the extraction of grape seed phenolics,” *Wiley Online Libr.*, vol. 6, no. 5, pp. 265–267, 1995, doi: 10.1002/pca.2800060509.
- [41] “Bonilla, F., Mayen, M., Merida, J., & Medina, M. (1999). Extraction of phenolic compounds from red grape marc for use as food lipid antioxidants. *Food Chemistry*, 66, 209–215 - Google'da Ara.” [https://www.google.com.tr/search?q=Bonilla%2C+F.%2C+Mayen%2C+M.%2C+Merida%2C+J.%2C+%26+Medina%2C+M.+\(1999\).+Extraction+of+phenolic+compounds+from+red+grape+marc+for+use+as+food+lipid+antioxidants.+Food+Chemistry%2C+66%2C+209-215&ie=UTF-8&oe=](https://www.google.com.tr/search?q=Bonilla%2C+F.%2C+Mayen%2C+M.%2C+Merida%2C+J.%2C+%26+Medina%2C+M.+(1999).+Extraction+of+phenolic+compounds+from+red+grape+marc+for+use+as+food+lipid+antioxidants.+Food+Chemistry%2C+66%2C+209-215&ie=UTF-8&oe=) (accessed Jan. 25, 2023).
- [42] Y. Y. Dang, H. Zhang, and Z. L. Xiu, “Microwave-assisted aqueous two-phase extraction of phenolics from grape (*Vitis vinifera*) seed,” *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 89, no. 10, pp. 1576–1581, Oct. 2014,

- doi: 10.1002/JCTB.4241.
- [43] B. Pekić, V. Kovač, E. Alonso, and E. Revilla, “Study of the extraction of proanthocyanidins from grape seeds,” *Food Chem.*, vol. 61, no. 1–2, pp. 201–206, 1998, doi: 10.1016/S0308-8146(97)00128-3.
- [44] “Duba, K. S., Casazza, A. A., Mohamed, H., Perego, P., & Fiori, L. (2015). Extraction of polyphenols from grape skins and defatted grape seeds using subcritical water: Experiments and modeling. *Food and Bioproducts Processing*, 94, 29–38. - Google'da Ara.” [https://www.google.com.tr/search?q=Duba%2C+K.+S.%2C+Casazza%2C+A.+A.%2C+Mohamed%2C+H.%2C+Perego%2C+P.%2C+%26+Fiori%2C+L.+\(2015\).+Extraction+of+poly%02phenols+from+grape+skins+and+defatted+grape+seeds+using+subcritical+water%3A+Experi%02ments+and+modeling.+Food+and+Bioproducts+Processing%2C+94%2C+29-38.&ie=UTF-8&oe=](https://www.google.com.tr/search?q=Duba%2C+K.+S.%2C+Casazza%2C+A.+A.%2C+Mohamed%2C+H.%2C+Perego%2C+P.%2C+%26+Fiori%2C+L.+(2015).+Extraction+of+poly%02phenols+from+grape+skins+and+defatted+grape+seeds+using+subcritical+water%3A+Experi%02ments+and+modeling.+Food+and+Bioproducts+Processing%2C+94%2C+29-38.&ie=UTF-8&oe=) (accessed Jan. 25, 2023).
- [45] “Nasis-Moragher, K., Svanoe, T. T., & Seroy, W. A. (1999). Method for extraction of proanthocyanidins from plant material. US patent 5, 912,363 - Google'da Ara.” [https://www.google.com.tr/search?q=Nasis-Moragher%2C+K.%2C+Svanoe%2C+T.+T.%2C+%26+Seroy%2C+W.+A.+\(1999\).+Method+for+extract+ion+of+proanthocyanidins+from+plant+material.+U+S+patent+5%2C+912%2C363&ie=UTF-8&oe=](https://www.google.com.tr/search?q=Nasis-Moragher%2C+K.%2C+Svanoe%2C+T.+T.%2C+%26+Seroy%2C+W.+A.+(1999).+Method+for+extract+ion+of+proanthocyanidins+from+plant+material.+U+S+patent+5%2C+912%2C363&ie=UTF-8&oe=) (accessed Jan. 25, 2023).
- [46] H. Nawaz, J. Shi, G. S. Mittal, and Y. Kakuda, “Extraction of polyphenols from grape seeds and concentration by ultrafiltration,” *Sep. Purif. Technol.*, vol. 48, no. 2, pp. 176–181, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.seppur.2005.07.006.
- [47] Z. Shuting, C. Yan, and S. Baoshan, “Preparative isolation of monomer catechins and oligomer procyanidin fractions from grape seed extracts by high-speed counter-current chromatography,” *BIO Web Conf.*, vol. 3, p. 02013, 2014, doi: 10.1051/BIOCONF/20140302013.
- [48] S. Ray *et al.*, “Acute and long-term safety evaluation of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract,” *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, vol. 109, no. 3–4, pp. 165–197, 2001.
- [49] A. F. Wren, M. Cleary, C. Frantz, S. Melton, and L. Norris, “90-Day oral toxicity study of a grape seed extract (IH636) in rats,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, no. 7, pp. 2180–2192, Mar. 2002, doi: 10.1021/JF011066W.