

Sağlıklı Yaşamda Üzüm ve Üzüm Ürünleri

Özlem Aras Aşçı^{1*} 

Özet: Üzümün iyi bir B1, B6 ve C vitamini kaynağı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda Mg, K ve Ca gibi mineraller bakımından zengin olmasına rağmen düşük glisemik indeksi olan olağanüstü bir besindir. Üzümde elde edilen pekmezin, demir anemisini azaltıcı ve engelleyici etkileri bulunmaktadır. İnsanlar besin değerleri, sevdikleri tatlar ve sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle diyetlerine giderek artan oranda üzüm ve üzüm ürünlerini dahil etmektedirler. Bu olumlu etkiler, üzümlerin biyokimyasal yapısında tanımlanan ve esas olarak fenilpropanoidler, izoprenoidler ve alkaloidlerden türetilen 1600'den fazla bileşiğe bağlıdır. Üzüm suyu ve şarap yüksek oranda Fenilpropanoidler olan flavanoidleri ihtiva etmektedir. Üzüm ürünleri içerdikleri flavanoid bileşiklerin potansiyel antioksidan etkisi ile plazmada oksidasyona bağlı DNA hasarını önleyerek antikarsinojenik etkiye sahiptirler. Üzüm çekirdeği, üzüm suyu ve şarapta bulunan bir stilben türevi olan resveratrolün ise anti-mutajenik aktivite göstererek farklı kanser türlerinde tümör oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak yapılan çalışmalar, üzüm ürünleri tüketimi ile alınan resveratrolün virüs gelişimi, kötü kolesterol, yüksek tansiyon, kalp krizi riski, Alzheimer, Parkinson, demans ve nörodejenerasyon gibi birçok hastalığı önlediğini belirlemiştir. Sonuç olarak vitamin, mineral ve antioksidan deposu olan üzüm ve üzüm ürünlerinin tüketimi, yaşam kalitesini düşüren ve bazen ölümcül olabilen hastalıkların önlenmesi açısından oldukça faydalı bir alternatif sunmaktadır. Bu çalışma ile de üzüm ve üzüm ürünleri ile bunların fonksiyonel bileşenlerinin, insan beslenmesinde kullanımlarının sağlık yararlarına vurgu yaparak bir incelemesi ortaya konulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Üzüm, üzüm ürünleri, sekonder metabolit, polifenoller, sağlık.

Grape and Grape Products in a Healthy Life

Abstract: Grapes are a good source of B1, B6, and C vitamins. It is also an extraordinary food with a low glycemic index despite being rich in minerals such as Mg, K, and Ca. The molasses obtained from grapes has an effect of reducing and preventing iron anemia. People increasingly include grape and grape products in their diets due to their nutritional values, favorite tastes, and positive effects on health. These positive effects are due to more than 1600 compounds describe in the biochemical structure of grapes and derived mainly from phenylpropanoids, isoprenoids, and alkaloids. Flavanoids, which are phenylpropanoids, are found in very high amounts in grape juice and wine. Grape juice and red wine have an anticarcinogenic effect by preventing DNA damage due to oxidation in plasma with the potential antioxidant effect of flavanoid compounds in it. Resveratrol, a stilbene derivative found in grape seed, grape juice, and wine, has been reported to prevent tumor formation in different types of cancer by showing anti-mutagenic activity. However, studies have determined that resveratrol taken with the consumption of grape products or extracts prevents many diseases such as virus development, bad cholesterol, high blood pressure, heart attack risk, Alzheimer's, Parkinson's, dementia, and neurodegeneration. As a result, the consumption of grape and grape products, which are a store of vitamins, minerals, and antioxidants, offers a very useful alternative in terms of preventing diseases that reduce the quality of life and can sometimes be fatal. In this study, the presented a review of grape and grape products and their functional components emphasizing the health benefits of their use in human nutrition.

Keywords: Grape, grape product, secondary metabolite, polyphenols, health.

¹**Address:** Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Gelendost Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, 32900, Gelendost/Isparta, Türkiye

***Corresponding author:** ozlemaras@isparta.edu.tr

Citation: Aras Aşçı, Ö. (2020). Sağlıklı Yaşamda Üzüm ve Üzüm Ürünleri. Bilge International Journal of Science and Technology Research, 4 (Special Issue): 22-32.

Giriş

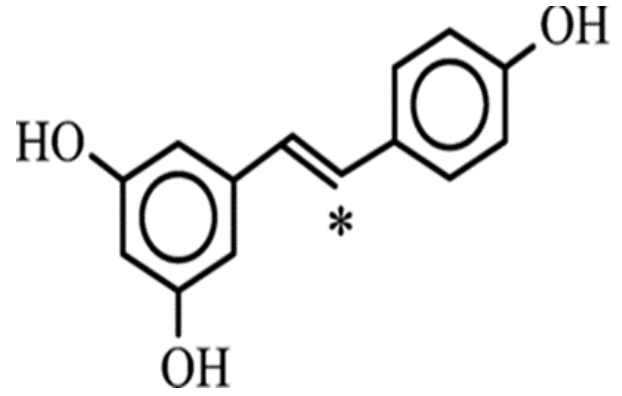
Botanik olarak üzüm, yaprak dökün odunsu yapıda *Vitis* cinsine ait çiçekli bir bitkidir. Üzüm meyvesi klimakterik özellik taşımaz ve salkımlar halinde oluşmaktadır. Meyveleri 15 ila 300'lük salkımlar halinde büyüyen ve koyu kırmızı, siyah, koyu mavi, sarı, yeşil, turuncu ve pembe renkte olabilmektedir (El-Mashharawi, 2020). Üzüm, 7.157.658 ha alanda 79.126 bin ton ile dünyada en çok üretilen meyve türlerinden biri olarak önemlidir (FAO, 2020). Üzümün dünyada bu kadar çok üretilmesinin nedeni, çok zengin tüketim şekillerine sahip olmasıdır. Ağırlıklı olarak sofralık üzüm, kuru üzüm, şarap ve üzüm suyu için kullanılmasının yanı sıra pekmez, sirke, reçel, komposto, pestil, köfter ve bastık şeklinde de tüketilmektedir. Yemeklerde kullanılan salamura yaprak ise üzüm yapraklarından elde edilir. Bunların yanı sıra üzüm çekirdeği, yağı vb. ürünleri ise ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılmaktadır.

Dani vd. (2012), beyaz ve mor üzüm sularının önemli bir mineral (Mg, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, Si, S, Cl) kaynağı olduğu ve bu içeriklerin önemli antioksidan ve antimutajenik aktiviteleri olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca *V. labrusca* çeşitlerinden elde edilen üzüm sularının antioksidan ve antimutajenik etkileri ile korelasyon gösteren ve bu sayede Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz ve kanser gibi oksidatif stresin neden olduğu bazı hastalıkların önlenmesine katkıda bulunan iyi birer mikro besin kaynağı olduğunu ifade etmektedirler.

Üzüm ve üzümünden elde edilen ürünlerin insan sağlığı üzerinde oldukça fazla yararları bulunmaktadır. Üzümün içeriğinde bulunan primer ve sekonder metabolitler sayesinde sağlık üzerine yararları ortaya çıkmaktadır. Bunlardan başlıcaları aşağıda verilmiştir.

Resveratrol Etkisi

Resveratrol, viniferin olarak bilinen polimer ailesinin ana moleküllerindedir ve trans-3,5,4'-trihidroksistilben (Şekil 2) ve 3,4',5 stilbenetriol olarak bilinen 2 formda ortaya çıkmıştır (Walle, 2011). Özellikle üzümde diğer bitkilere oranla oldukça yüksek miktarlarda bulunan bu sekonder metabolit, biyotik stresler sonucunda bitkinin savunma sistemi tarafından üretilen fitoaleksinin adı verilen bir polifenol çeşididir (Çaylak vd., 2009). Antonioli vd. (2015) ise üzüm posasında ilk kez resveratrolün bir stilben analogu olan piceatannolü tanımlayarak miktarını belirlemişler ve kırmızı üzüm posası ekstraktında (*V. vinifera* L. Malbec üzüm çeşidi) en fazla bulunan flavanollerin (+) - kateşin ve (-) -epikateşin ile en çok bulunan antosiyaninin malvidin-3-glukosid olduğunu bildirmişlerdir. *V. vinifera* meyvelerinin fenolik bileşiminin büyük ölçüde üzüm çeşidine bağlı olduğu bildirilmiştir (de la Cerda-Carrasco vd., 2015).



Şekil 2. Resveratrolün kimyasal yapısı (Piver vd., 2003).

Alkan (2007), resveratrolü doğal bitki antibiyotiği olarak tanımlamıştır. Bowers vd. (2000), resveratrolün antioksidan aktivitesinin, kalp sağlığını korumada etkili olmasının yanı sıra sahip olduğu anti-mutajenik (mutasyonu engelleyen) aktivitesi sayesinde tümör oluşumu ve gelişimiyle alakalı hücrel olayları engelleyerek, COX (siklooksigenaz) aktivitesini önlediğini ifade etmektedirler. Ek olarak, resveratrol tüketiminin bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği ve oksidatif stresi azaltan antioksidan özelliklerinin yanı sıra çevresel etkilerin, stres ve zayıf beslenme gibi çeşitli faktörlerin neden olduğu oksidatif lezyonlara karşı dokuları koruduğu da bulunmuştur (Chaplin vd., 2018).

Yadav vd. (2009), üzümdeki resveratrolün bazı anti-ensefalitozon (viral iltihaplanmaları durduran) ve anti-antiviral (virüs gelişimini durduran) aktivitelerine değinmişlerdir. Resveratrol'ün polioma virüse (Berardi vd., 2009), influenzaya (Bekhit vd., 2011) karşı antiviral etkiler sergilediği gösterilmiştir.

Houillé vd. (2014) cilt enfeksiyonlarından ölüme kadar gidebilen sistemik enfeksiyonlara neden olan polimorfik bir mantar türü olan *Candida* türlerine karşı resveratrolün anti-fungal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Benzer bir çalışmada, üzüm etanol ekstraktının *Fusarium* türlerine karşı anti-fungal aktivitesinin yüksek olduğunu bildirilmişlerdir. Aynı araştırmacılar üzümün anti-fungal özelliğini yüksek polifenol miktarına bağlamışlardır (Fraternali vd., 2015).

Zaidi vd. (2009), mide rahatsızlıklarının hatta barsak kanserlerinin pek çoğunun sebebi olarak görülen *Helicobacter pylori* bakterisine karşı (100 µm) resveratrol uyguladıkları çalışmalarında bakteri hücrelerini tamamen inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bu konuda üzüm ve üzüm ekstraktlarını kullanarak Brown vd. (2009) ve Brown ve Jiang (2013)'da benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Bedê vd. (2020), yüksek yağlı beslenen farelerde karaciğer hasarına karşı koruyucu olarak resveratrol, üzüm suyu ve kırmızı şarap kullandıkları araştırmaları sonucunda özellikle kırmızı üzüm suyu ve resveratrolün yüksek yağlı beslenmeden dolayı karaciğerde oluşan hepatik histolojik lezyonu ve apoptozu azaltarak dokuyu karaciğer yağlanmasına karşı koruduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde üzüm ve ekstraktlarının karaciğer dokularındaki hasarı engellediğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur

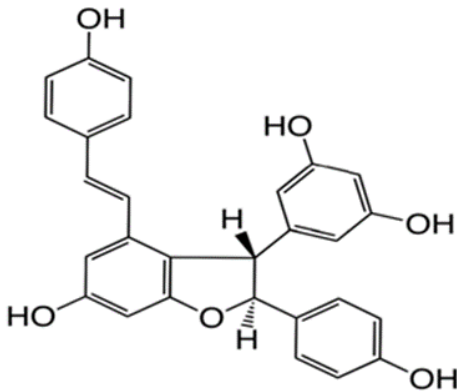
(Dani vd., 2007; Buchner vd., 2014; Carpeno vd., 2015; Farias vd., 2015).

Xia vd. (2010), fareler üzerindeki çalışmalarında resveratrolün, kalp dokularında süperoksit, glutasyon ve katalaz ekspresyonunu ve ROS inaktivasyonunu arttırdığını bildirilmişlerdir. Başka bir çalışmada ise resveratrol tedavisinin kardiyak hipertrofiye karşı koruyucu bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (Liu vd., 2005). Ahmet vd. (2017), kronik kalp yetersizliği olan farelere, diyetlerinde uzun süreli resveratrol desteği verdiklerinde, kardiyovasküler yapısal ve fonksiyonel bozukluğu azalttığını ifade etmişlerdir. Üzüm ekstraktı ve resveratrol tedavisi uygulanan kardiyovasküler hastalıklarda kardiyovasküler risk belirteçlerinin düzeylerini azalttığı (Tome Carneiro vd., 2012) ve kan mononükleer hücrelerinde aterotrombotik sinyalleri inhibe ederek kardiyovasküler faydalar sağlayabildiği bulunmuştur (Tome Carneiro vd., 2013).

Yapılan çalışmalara göre resveratrolün, böbrek hasarını önlemek için yararlı bir tamamlayıcı tedavi sağlayabildiğini gösterilmektedir. Kitada vd. (2011), tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, araştırmacılar, resveratrolün böbrek hasarını iyileştirdiğini ve farelerin böbreklerinde manganez süperoksit dismutaz (Mn-SOD) (serbest radikalleri tutan çok önemli bir enzimdir) disfonksiyonu ile mitokondriyal biyogenezini arttırdığını bildirmişlerdir.

Viniferin Etkisi

Üzümün içerdiği fenolik kompozisyonu büyük ölçüde üzüm çeşidine, çevresel koşullara, yetiştiği coğrafyaya, olgunluk derecesine, hasat sonrası işleme ve depolama gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir (Shi vd., 2003; Bruno ve Sparapano, 2007; Garrido ve Borges, 2013). Asmanın odunsu kısımları, stilbenoidlerin en değerli doğal kaynaklarından biri olarak bilinmektedir ve bunlardan meydana gelen iki ana bileşen, monomeri trans-resveratrol ve dimerlerinden biri olan trans-ε-viniferindir (Şekil 3). Trans-resveratrol'e benzer şekilde, viniferinler bitkiler tarafından mantar enfeksiyonları ve diğer stres koşulları üzerine üretilir (Pezet vd., 2003). Bunlar *V. vinifera*'da (Pezet vd., 2003), üzümlerde (González-Barrio vd., 2006) ve bazı şaraplarda değişen miktarlarda yaprak ve hücre kültürlerinde tanımlanmıştır (Vitrac vd., 2005).



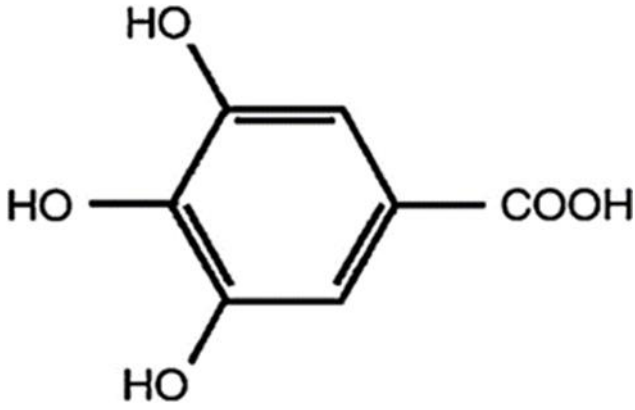
Şekil.3 trans-ε-viniferinin kimyasal yapısı (Morel-Salmi vd., 2014).

Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar biyolojik özelliklerinden dolayı trans-ε-viniferine olan ilgiyi artırmıştır. Bu özelliklerin bazıları insan tıbbi açısından çok ümit vericidir. Viniferinlerin antioksidan (Ha vd., 2009) ve hepatoprotektif (Oshima vd., 1995) özellikler sergiledikleri bulunmuştur. Örneğin, trans-ε-viniferin glukozit, beyin hücrelerini korumak için kullanılabilir yeni bir bileşiktir ve bu nedenle Alzheimer hastalığının tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmektedir (Richard vd., 2011). Fu vd. (2012) tarafından trans(-)-ε-viniferin aktivitesinin beyinde hasara neden olan ve kalıtsal ve tedavi edilemeyen Huntington hastalığında mitokondriyal sirtuin 3'ün aktivitesini arttırdığı, beyin ve sinir hücrelerini koruduğu tespit edilmiştir. ε-viniferinin *In vitro* ortamdaki lösemi hücrelerinde, insan hepatoma HepG2 hücresi ve kanser hücrelerinde pro-apoptotik ve anti-proliferatif olarak resveratrol'den daha güçlü antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (Zghonda vd., 2011). Aynı şekilde Piver vd. (2003), viniferinin, multipl miyelom hücrelerinin ve insan sitokrom P450 enzimlerinin (vücutta kanser riskiyle birlikte artışa geçen enzimler), özellikle CYP1A1, CYP1B1 ve CYP2B6'nın proliferasyonunu inhibe etmede trans resveratrol'den daha etkili olduğunu ifade etmektedirler. Trans-ε-viniferinin, sadece kansere karşı koruyucu bir ajan olarak değil, aynı zamanda seçilmiş kanser hücre hatlarına karşı doğrudan sitotoksitesiteye sahip bir madde olarak da aktif olduğu bulunmuştur (Xue vd., 2014).

Oligostilbenler ayrıca anti-enflamatuar özellikler sergilemektedirler (Choi vd., 2011). Basri vd. (2014) tarafından yayınlanan bir çalışmada sonuçlar çok ümit vericidir ve trans-ε-viniferin ve vankomisin kombinasyonunun, insanlarda ve hayvanlarda ağır enfeksiyonlardan sorumlu bir bakteri olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olduğunu göstermektedir.

Gallik Asit Etkisi

Gallik asit (GA, 3,4,5-trihidroksibenzoik asit) ve türevleri, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunur ve doğal antioksidanlar olan geniş bir polifenolik bitki sekonder metabolit ailesini temsil etmektedir (Şekil 4). Bunlar, metillenmiş gallik asitler (siringik asit vb.) veya kateşin türevlerinden olan flavan-3-ol'ler veya glikoz, kinik asit veya gliserolün poligalloil esterleri şeklinde mevcuttur (Lu vd., 2006). Kaur vd. (2009), üzüm çekirdeği ekstrelerinin aktif bir bileşeni olan gallik asidin, farelerde prostat kanser hücrelerinin büyümesine karşı antiproliferatif, pro-apoptotik ve anti-tümörjenik etkiler sergilediğini özellikle 22Rv1 (prostat kanser hücresi) büyümesini inhibe ettiğini, apoptozu baskıladığı ve mikrodamar yoğunluğunu azalttığını bildirmişlerdir.

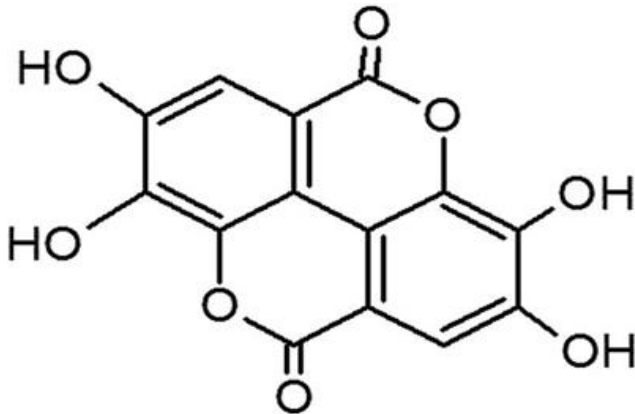


Şekil 4. Gallik asitin (3,4,5-trihidroksibenzoik asit) kimyasal yapısı (Reckziegel vd., 2016).

Pirinçioğlu vd. (2012) fareler de kolesterol ve antioksidan kapasite üzerine Öküzgözü (*V. vinifera* L. cv.) üzüm suyunun etkilerini araştırmışlardır. İçeriğinde $1208 \mu\text{g mL}^{-1}$ gallik asit ve $5,2 \mu\text{g mL}^{-1}$ kuarsetin bulunan üzüm suyundan, günlük doz olarak 2 mL kg^{-1} farelere verildiğinde 28. Günün sonunda LDL oksidasyonuna karşı koruma sağlayarak antioksidan kapasiteyi artırdığı ve nöroprotektif etkiler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Önceki çalışmalar, üzüm suyunun kanser hücresi modellerinde hücre çoğalmasını ve buna bağlı olarak hastalığın ilerlemesini önlediğini göstermiştir (De Moura vd., 2016; Kong vd., 2019).

Elajik Asit Etkisi

Elajik asit, üzümde doğal olarak bulunan yararlı metabolitlerin en önemlilerinden bir tanesidir. Elajik asit (4,4', 5,5',6,6'-heksahidroksidifenik asit 2,6,2'6'-dilakton) (Şekil 5) kimyasal yapısı itibarıyla üzümlerde bulunan gallik asitin dimerik bir türevidir. Elajik asit miktarını, muscadine üzümlerinde 100 g taze muscadine üzüm şarabı başına ortalama 5,6 mg ve 100 g taze muscadine üzüm suyu başına ise 10,2 mg konsantrasyonlarda tespit etmişlerdir. Üzüm suyuna oranla şaraptaki miktarının azlığını ise çözünmeyen tortu oluşumuyla ilişkilendirmişlerdir (Talcot ve Lee, 2002).



Şekil 5. Elajik asitin kimyasal yapısı (Kang vd., 2016).

Üzüm içeriğindeki elajik asit sayesinde anti-sitotoksik (hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran maddeleri etkisiz hale getiren) ve anti-proliferatif (kansere neden olan serbest radikalleri tutan ve etkisiz hale getiren), kemo-preventif (kansere oluşumunu önleyici maddeler) ve anti-viral (viral hastalıklara karşı kullanılan) aktivite göstermektedir (Losso vd., 2004). Ayrıca anti-radikal (kansere neden olan serbest radikalleri tutan ve etkisiz hale getiren), kemo-preventif (kansere oluşumunu önleyici maddeler) ve anti-viral (viral hastalıklara karşı kullanılan) aktivite göstermektedir (Gerhäuser ve Frank, 2003; Xu vd., 2003). Üzümdeki elajik asitin güçlü anti-oksitatif (oksidasyonu engelleyen) aktiviteye sahip olduğu birçok bilimsel araştırma ile kanıtlanmıştır (Teissedre vd., 1996; Lee, 2004; Han vd., 2006; Kim vd., 2009; Wang vd., 2010; Burin vd., 2014; Karthikeyan vd., 2020; Tošović ve Bren, 2020).

Papoutsis vd. (2005) araştırmalarında üzüm fındık vb. yiyeceklerin ihtiva ettiği elajik asitin, "doğal" seçici östrojen reseptör modülatörleri olarak menopoz sırasında hormon tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Diğer Polifenollerin Etkisi

Polifenoller bitkilerde doğal olarak bulunan ve molekül başına birden çok fenol grubunu ihtiva ederek bitkilere rengini veren antioksidan özellikteki maddelerdir. Sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan polifenollerin antiinflamatuvar, hipolipidemik ve antioksidan etkileri vardır (Zern ve Fernandez, 2005). Vitamin ve lif kaynağı olmasının yanı sıra, üzümün kabuğu ve çekirdekleri, vücudun doğal biyolojik süreçlerini artırarak çeşitli sağlık sorunlarını iyileştirmek için işlevsel bir bileşen olarak kullanılabilen polifenollere özgü proantosiyandinler açısından oldukça zengindir. Üzüm çekirdeği proantosiyandinleri, kateşinlerin veya epikateşinlerin dimerler, trimerler, tetramerler ve oligomerleri formunda polimerizasyonu ile oluşmaktadır (Lan vd., 2015). Bu proantosiyandinlerin Wang vd. (2019), HepG2 karaciğer kanseri hücrelerinin büyümesini önemli ölçüde inhibe edebileceğini ve mitojenle aktive olan protein kinazın apoptozu ve fosforilasyonunu baskılayabileceğini rapor etmişlerdir.

Üzüm, üzüm bileşenleri ve kanser üzerine yapılan araştırmalar kolon kanseri, meme kanseri ve prostat kanseri olmak üzere üç kanser türüne odaklanmıştır. Kolorektal kanser için kemoterapi tedavisi sıklıkla mide bulantısı, kilo kaybı gibi önemli gastrointestinal toksisitelere neden olmaktadır. Bu kanser türünde kemoterapi sırasında üzüm çekirdeği ekstresi alan farelerde klinik göstergeleri iyileştirdiği ve kolonik tümörleri azalttığı görülmüştür (Chartier vd., 2020). Dinicola vd. (2012) çalışmalarında üzüm çekirdeği ekstresinin kolon kanseri hücre hatlarından antikanser etkiler gösterdiği ve apoptozu baskıladığı görülmüştür. Bu çalışmada İtalya ve Palieri üzüm çekirdeği ekstresinin neden olduğu büyüme inhibisyonunun, daha önce epigallokateşin ve prosiyanidinler ile kaydedilenden önemli ölçüde daha yüksek olması dikkat çekmiştir. Bunun üzümün yüksek miktardaki lif ve polifenol içeriğinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Yapılan benzer araştırmalarda üzüm çekirdeği ekstresinin meme kanseri

hücreleri MCF-7'nin proliferasyonunu inhibe ederek gen ekspresyonunu azalttığını rapor etmişlerdir (Chen vd., 2009; Leone vd., 2019).

Günümüzde gıda ve tıp alanında tartışılara konu olan kolesterol, insanların mücadele ettiği kalp ve damar hastalıklarının oluşumunda oldukça etkilidir. İçerdiği polifenoller sayesinde üzüm ve üzüm ürünlerinden üzüm tozu ve posasının (Vigna vd., 2003; Zern vd., 2005; Jiménez vd., 2008; Tome Carneiro vd., 2012; Zunino vd., 2014; Urquiaga vd., 2015; Vaisman ve Niv, 2015; Han vd., 2016; Martínez-Maqueda vd., 2018; Millar vd., 2018;), üzüm suyunun (Banini vd., 2006; Hollis vd., 2009; Park vd., 2009; Dohadwala vd., 2010; Siasos vd., 2014), üzüm çekirdeğinin (Preuss vd., 2000; Sano vd., 2007; Kar vd., 2009; Sivaprakasapillai vd., 2009; Mellen vd., 2010; Argani vd., 2016; Taghizadeh vd., 2016) ve üzüm kabuğunun (Yubero vd., 2013) kötü kolestrol ve trigliserit miktarında azalmaya neden olarak yararlı etkilerde bulunduğu ifade edildiği farklı araştırmalar mevcuttur.

Üzümün lifli yapısı tokluk üzerinde potansiyel bir etkiye sahiptir ve karbonhidratların ve trigliseritlerin emilimini azaltır, bu nedenle, şarap posası lifleri bağırsak metabolizmasından artmış butirat üretimiyle ilişkili kardiyovasküler hastalıkların azalmasına yol açar böylelikle diyabetli hastalarda plazma insülininde artış gözlenirken kan şekerinde bir azalma olmaktadır (Baboota vd., 2013). Diğer bir deyişle bu üzüm ürünlerindeki polifenollerin termojenez ve enerji tüketimini artırırken, olası kilo kaybı ile enflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığına ve obezite ile ilgili bozuklukları önlediğine dair güçlü kanıtlar vardır (Wang vd., 2014). Resveratrol, epigallocateşin gallate, fenolik asitler gibi bazı polifenollerin, adiposit (derinin altında üç katman derinliğinde bulunan yağ dokusu) farklılaşmasını ve proliferasyonunu inhibe ederek PPAR α ekspresyonunu azalttıkları bu şekilde antosiyanidinlerin de, adipositleri lipid oksitleyen hücrelere dönüştüren, lipoliz ve lipogenezin düzenlenmesine katkıda bulunan mekanizmaları aktive ederek adipositlerde yağ birikimini azalttıkları bildirilmiştir (Wei vd., 2011; Del Pino-García vd., 2017; Zou vd., 2018).

Şarap yapımında ortaya çıkan posa ürünlerinde, birçok yararlı etkiye sahip olduğu öne sürülen fenolik asitler, resveratrol, kateşinler ve antosiyanidinler gibi lif ve polifenoller dahil olmak üzere bol miktarda biyoaktif bileşik bulunmaktadır. Bu biyoaktif bileşikler bakımından zengin gıdaların tüketilmesinin, antiinflatuar etkileri yoluyla enflamasyonu azalttığı ifade edilmektedir (Maleki vd., 2019).

Üzüm çekirdekleri yaklaşık % 35 lif, % 29 ekstrakte edilebilir fenolik bileşikler, proteinler (% 11), mineral (% 3) ve su (% 7) gibi bileşikler içermektedir (Matthäus, 2008). Üzümler farklı polifenoller içerir ve antioksidatif enzimler yoluyla Nitrik oksit (NO) inaktivasyonunu azaltarak iltihaplanmayı önleyebilmektedir (Haghighatdoost vd., 2020). Proantosiyanidin açısından zengin üzüm çekirdeği ekstresinin, iltihaplanma, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon, şeker hastalığı, kanser, peptik ülser, mikrobiyal enfeksiyonlar vb. birçok hastalığa karşı fayda sağladığı farklı ve çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Cetin

vd., 2008; Anastasiadi vd., 2009; Anderson vd., 2009; Dohadwala ve Vita, 2009; Cao vd., 2015; Hosseinzadeh vd., 2017). Üzüm çekirdeği yağı ise a-linolenik asit (x - 3) ve c-linolenik asit (x - 6) gibi % 85 ile 90 arasında değişen yüksek miktarda yağ asitleri (doymamış) içermektedir. Bu yağ asitleri, kardiyovasküler hastalık, kanser, hipertansiyon ve otoimmün bozuklukların azaltılmasıyla ilgilidir (Shinagawa vd., 2015).

Kuru üzümün en yüksek toplam fenolik bileşik konsantrasyonuna ve en yüksek toplam antioksidan aktiviteye sahip meyveler arasında olduğu bilinmektedir ve başlıca fenolik bileşikler fenolik asitler ve flavanollerdir (Miletić vd., 2014). Meng vd. (2011), dokuz üzüm genotipinin kuru üzümünde on polifenol (gallik, 3,4 dihidroksibenzoik, kafeik, siringik, ferulik, salisilik ve kumarik asitler, kateşin, kersetin ve rutin) rapor etmişlerdir. Bu fenolik maddelerden 4-dihidroksibenzoik asiti en önemlileri olarak rapor etmişlerdir. Kountouri vd. (2013) kuş üzümü ve kuru üzümün insan kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. *In vivo* antiradikal aktivite ve kolon kanseri hücrelerinde kanseri önleyici etkinliği belirlemişlerdir.

Sonuçlar

Bu derlemede üzüm ve üzümde elde edilen bir takım ürünlerindeki aktif bileşenlerin çeşitli farmakolojik etkilerini antioksidan, antikanser, antibakteriyel ve antidiyabetik aktivitelerinin yanı sıra kardiyoprotektif, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkiler gibi çeşitli yönleri ile özetlenmeye çalışılmıştır. Literatür çalışmaları sonucunda *V. vinifera*'nın sadece tüm meyvesinin farmakolojik etkileri araştırılmakla kalmayıp aynı zamanda çekirdekler, kabuklar, saplar ve posası üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Üzümde bulunan insan sağlığı açısından yararlı sekonder metabolitlerin çokluğu onu değerli bir besin kılmaktadır. Nutrasötik değere sahip diyet bileşenlerine artan ilgi hastalıkları iyileştirme ya da önlemede etkili olan bitki bazı kimyasal bileşenlere karşı ilgiyi artırmaktadır. Üzümün kimyasal kompozisyonundaki resveratrolün yanı sıra diğer polifenoller konusunda da daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Burada sunulan çalışmaların önemi, üzümde ve gıda endüstrisinde yan ürünler olarak üretilen üzüm ürünlerinden elde edilen polifenoller gibi antioksidan bileşikler kullanmaya yönelik artan ilgiyle de paraleldir. Üzüm ve ekstreleri konusunda yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar çok ümit vericidir ve çeşitli hastalıkların gelişiminin önlenmesi için bitki sekonder metabolitlerinin gelecekteki kullanımına dair yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahmet, I., Tae, H.J., Lakatta, E.G., Talan, M. (2017). Long-term low dose dietary resveratrol supplement reduces cardiovascular structural and functional deterioration in chronic heart failure in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95(3), 268-274.
- Alkan, R. (2007). Doğal bitki antibiyotiği: resveratrol. *Gıda*, 32(5), 259-262.

- Anastasiadi, M., Chorianopoulos, N.G., Nychas, G.J.E., Haroutounian, S.A. (2009). Antilisterial activities of polyphenol-rich extracts of grapes and vinification byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(2), 457-463.
- Anderson, J.W., Baird, P., Davis, R.H., Ferreri, S., Knudtson, M., Koraym, A., Williams, C.L. (2009). Health benefits of dietary fiber. *Nutrition Reviews*, 67(4), 188-205.
- Antioniolli, A., Fontana, A.R., Piccoli, P., Bottini, R. (2015). Characterization of polyphenols and evaluation of antioxidant capacity in grape pomace of the cv. Malbec. *Food Chemistry*, 178, 172-178.
- Argani, H., Ghorbanihaghjo, A., Vatankhahan, H., Rashtchizadeh, N., Raeisi, S., Ilghami, H. (2016). The effect of red grape seed extract on serum paraoxonase activity in patients with mild to moderate hyperlipidemia. *Sao Paulo Medical Journal*, 134(3), 234-239.
- Baboota, R.K., Bishnoi, M., Ambalam, P., Kondepudi, K.K., Sarma, S.M., Boparai, R.K., Podili, K. (2013). Functional food ingredients for the management of obesity and associated comorbidities—A review. *Journal of Functional Foods*, 5(3), 997-1012.
- Banini, A.E., Boyd, L.C., Allen, J.C., Allen, H.G., Sauls, D.L. (2006). Muscadine grape products intake, diet and blood constituents of non-diabetic and type 2 diabetic subjects. *Nutrition*, 22(11-12), 1137-1145.
- Basri, D.F., Xian, L. W., Abdul Shukor, N.I., Latip, J. (2014). Bacteriostatic antimicrobial combination: antagonistic interaction between epsilon-viniferin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BioMed Research International*, 1-9.
- Bedê, T.P., Jesus, V.A., Souza, V.R., Elias, M.B., Oliveira, F.L., Dias, J.F., Teodoro, A.J., Azeredo, V.B. (2020). Effects of grape juice, red wine and resveratrol on liver parameters of rat submitted high-fat diet. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 92(2).
- Bekhit, A.E.D.A., Cheng, V.J., McConnell, M., Zhao, J.H., Sedcole, R., Harrison, R. (2011). Antioxidant activities, sensory and anti-influenza activity of grape skin tea infusion. *Food Chemistry*, 129(3), 837-845.
- Berardi, V., Ricci, F., Castelli, M., Galati, G., Risuleo, G. (2009). Resveratrol exhibits a strong cytotoxic activity in cultured cells and has an antiviral action against polyomavirus: potential clinical use. *Journal of Experimental Clinical Cancer Research*, 28(1), 1-7.
- Bowers, J.L., Tyulmenkov, V.V., Jernigan, S.C., Klinge, C.M. (2000). Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors α and β . *Endocrinology*, 141(10), 3657-3667.
- Brown, J.C., Huang, G., Haley-Zitlin, V., Jiang, X. (2009). Antibacterial effects of grape extracts on *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(3), 848-852.
- Brown, J.C., Jiang, X.P. (2013). Activities of muscadine grape skin and polyphenolic constituents against *Helicobacter pylori*. *Journal of Applied Microbiology*, 114(4), 982-991.
- Bruno, G., Sparapano, L. (2007). Effects of three esca-associated fungi on *Vitis vinifera* L.: V. Changes in the chemical and biological profile of xylem sap from diseased cv. Sangiovese vines. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 71(4-6), 210-229.
- Buchner, I., Medeiros, N., Lacerda, D.D.S., Normann, C.A., Gemelli, T., Rigon, P., Funchal, C. (2014). Hepatoprotective and antioxidant potential of organic and conventional grape juices in rats fed a high-fat diet. *Antioxidants*, 3(2), 323-338.
- Burin, V.M., Ferreira-Lima, N.E., Panceri, C.P., Bordignon-Luiz, M.T. (2014). Bioactive compounds and antioxidant activity of *Vitis vinifera* and *Vitis labrusca* grapes: evaluation of different extraction methods. *Microchemical Journal*, 114, 155-163.
- Cao, A.H., Wang, J., Gao, H.Q., Zhang, P., Qiu, J. (2015). Beneficial clinical effects of grape seed proanthocyanidin extract on the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Journal of Geriatric Cardiology*, 12(4), 417.
- Carpene, C., Gomez-Zorita, S., Deleruyelle, S., Carpene, M.A. (2015). Novel strategies for preventing diabetes and obesity complications with natural polyphenols. *Current Medicinal Chemistry*, 22(1), 150-164.
- Çaylak, B.A., Yücel, U., Çetinkaya, N. (2009). Farklı bölgelerin üzümlelerinden üretilen Türk şaraplarında resveratrol düzeyleri. *GIDA The Journal of Food*, 34(6).
- Cetin, A., Kaynar, L., Koçyiğit, I., Hacıoğlu, S.K., Saraymen, R., Oztürk, A., Sağdıç, O. (2008). The effect of grape seed extract on radiation-induced oxidative stress in the rat liver. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 19(2), 92-98.
- Chaplin, A., Carpené, C., Mercader, J. (2018). Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. *Nutrients*, 10(11), 1651.
- Chartier, L.C., Howarth, G.S., Trinder, D., Mashtoub, S. (2020). Emu oil and grape seed extract reduce tumour burden and disease parameters in murine colitis-associated colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 1, 31
- Chen, C., Liu, C., Zhang, J., Yang, Q., Teng, F. (2009). Grape seed extract inhibit proliferation of breast cancer cell MCF-7 and decrease the gene expression of survivin. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 34(4), 433-437.

- Choi, C.W., Choi, Y.H., Cha, M.R., Kim, Y.S., Yon, G.H., Hong, K.S., Ryu, S.Y. (2011). In vitro BACE-1 inhibitory activity of resveratrol oligomers from the seed extract of *Paeonia lactiflora*. *Planta medica*, 77(04), 374-376.
- Dani, C., Oliboni, L.S., Pra, D., Bonatto, D., Santos, C.E.I., Yoneama, M.L., Henriques, J.A.P. (2012). Mineral content is related to antioxidant and antimutagenic properties of grape juice. *Genetics and Molecular Research*, 11(3), 3154-3163.
- Dani, C., Oliboni, L.S., Vanderlinde, R., Bonatto, D., Salvador, M., Henriques, J.A.P. (2007). Phenolic content and antioxidant activities of white and purple juices manufactured with organically-or conventionally-produced grapes. *Food and Chemical Toxicology*, 45(12), 2574-2580.
- de la Cerda-Carrasco, A., López-Solís, R., Nuñez-Kalasic, H., Peña-Neira, Á., Obreque-Slier, E. (2015). Phenolic composition and antioxidant capacity of pomaces from four grape varieties (*Vitis vinifera* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(7), 1521-1527.
- De Moura, C.F.G., Ribeiro, F.A.P., Handan, B.A., Aguiar, O., Oshima, C.T.F., Ribeiro, D.A. (2016). Grape juice concentrate protects rat liver against cadmium intoxication: histopathology, cytochrome C and metalloproteinases expression. *Drug Research*, 66(07), 339-344.
- Del Pino-García, R., Rivero-Pérez, M.D., González-SanJosé, M.L., Croft, K.D., Muñiz, P. (2017). Antihypertensive and antioxidant effects of supplementation with red wine pomace in spontaneously hypertensive rats. *Food Function*, 8(7), 2444-2454.
- Dinicola, S., Cucina, A., Pasqualato, A., D'Anselmi, F., Proietti, S., Lisi, E., Bizzarri, M. (2012). Antiproliferative and apoptotic effects triggered by grape seed extract (GSE) versus epigallocatechin and procyanidins on colon cancer cell lines. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(1), 651-664.
- Dohadwala, M.M., Hamburg, N.M., Holbrook, M., Kim, B.H., Duess, M.A., Levit, A., Frame, A.A. (2010). Effects of Concord grape juice on ambulatory blood pressure in prehypertension and stage 1 hypertension. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), 1052-1059.
- Dohadwala, M.M., Vita, J.A. (2009). Grapes and cardiovascular disease. *The Journal of Nutrition*, 139(9), 1788S-1793S.
- El-Mashharawi, H.Q., Abu-Naser, S.S., Alshawwa, I.A., Elkahlout, M. (2020). Grape type classification using deep learning. *International Journal of Academic Engineering Research*, 3(12), 41-45.
- FAO (2020). Food and Agriculture Organization, Grape 1988-2018 Report. Access Date: 07.07.2020. <http://www.fao.org/faostat/en/#search/Grapefruit%20and%20products>
- Farias, M., Wohlenberg, L.K., Gonçalves, T.K., Schaffer, D.K., Hilger, R.D., Braccini Neto, C., Dani, C. (2015). Effect of grape juice on some biochemical and oxidative stress parameters in serum and liver enzymes of pregnant and lactating rats. *Issues in Biological Sciences and Pharmaceutical Research*, 3(4), 37-46.
- Fraternale, D., Ricci, D., Verardo, G., Gorassini, A., Stocchi, V., Sestili, P. (2015). Activity of *Vitis vinifera* tendrils extract against phytopathogenic fungi. *Natural product communications*, 10(6), 1934578X1501000661.
- Fu, J., Jin, J., Cichewicz, R.H., Hageman, S.A., Ellis, T.K., Xiang, L., Peng, Q., Jiang, M., Arbez, N., Hotaling, K., Ross, C.A., Duan, W. (2012). trans-(–)- ϵ -Viniferin increases mitochondrial sirtuin 3 (SIRT3), activates AMP-activated protein kinase (AMPK), and protects cells in models of Huntington Disease. *Journal of Biological Chemistry*, 287(29), 24460-24472.
- Garrido, J., Borges, F. (2013). Wine and grape polyphenols-A chemical perspective. *Food Research International*, 54(2), 1844-1858.
- Gerhäuser, C., Frank, N. (2003). New promising chemopreventive agents and mechanisms. In *Mechanisms in Carcinogenesis and Cancer Prevention*, Springer, Berlin, Heidelberg, 289-305 pp.
- González-Barrio, R., Beltrán, D., Cantos, E., Gil, M.I., Espin, J.C., Tomás-Barberán, F.A. (2006). Comparison of ozone and UV-C treatments on the postharvest stilbenoid monomer, dimer, and trimer induction in var. 'Superior' white table grapes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(12), 4222-4228.
- Ha, D.T., Kim, H., Thuong, P.T., Ngoc, T.M., Lee, I., Hung, N.D., Bae, K. (2009). Antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity of oligostilbenes from the leaf and stem of *Vitis amurensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 125(2), 304-309.
- Haghighatdoost, F., Gholami, A., Hariri, M. (2020). Effect of grape polyphenols on selected inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis randomized clinical trials. *EXCLI Journal*, 19, 251.
- Han, D.H., Lee, M.J., Kim, J.H. (2006). Antioxidant and apoptosis-inducing activities of ellagic acid. *Anticancer Research*, 26.5A, 3601-3606.
- Han, H.J., Jung, U.J., Kim, H.J., Cho, S.J., Kim, A.H., Han, Y., Choi, M.S. (2016). Combined supplementation with grape pomace and omija fruit ethanol extracts dose-dependently improves body composition, plasma lipid profiles, inflammatory status, and antioxidant capacity in overweight and obese subjects. *Journal of Medicinal Food*, 19(2), 170-180.
- Hollis, J.H., Houchins, J.A., Blumberg, J.B., Mattes, R.D. (2009). Effects of concord grape juice on appetite, diet, body weight, lipid profile, and antioxidant

- status of adults. *Journal of The American College of Nutrition*, 28(5), 574-582.
- Hosseinzadeh, F., Salehi, M., Tanideh, N., Mehrabani, D., Sayarifard, A., Sedighi, A. (2017). The Healing effect of grape seed oil enema with or without sesame oil in acetic acid induced ulcerative colitis of rats. *World Journal of Plastic Surgery*, 6(2), 176.
- Houillé, B., Papon, N., Boudesocque, L., Bourdeaud, E., Besseau, S., Courdavault, V., Clastre, M. (2014). Antifungal activity of resveratrol derivatives against *Candida* species. *Journal of natural products*, 77(7), 1658-1662.
- Jiménez, J.P., Serrano, J., Tabernero, M., Arranz, S., Díaz-Rubio, M.E., García-Diz, L., Saura-Calixto, F. (2008). Effects of grape antioxidant dietary fiber in cardiovascular disease risk factors. *Nutrition*, 24(7-8), 646-653.
- Kang, I., Espín, J.C., Carr, T.P., Tomás-Barberán, F.A., Chung, S. (2016). Raspberry seed flour attenuates high-sucrose diet-mediated hepatic stress and adipose tissue inflammation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 32, 64-72.
- Kar, P., Laight, D., Rooprai, H.K., Shaw, K.M., Cummings, M. (2009). Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabetic Medicine*, 26(5), 526-531.
- Karthikeyan, M.G., Lavanya, M.V., Dharani, M.N., Nagulan, M.T. (2020). Grapes (*Vitis vitaceae*)-potent medicinal fruit serves as a source of antioxidants and antibacterial agent. *International Journal of Current Science Research and Review*, 3, 1-12.
- Kaur, M., Velmurugan, B., Rajamanickam, S., Agarwal, R., Agarwal, C. (2009). Gallic acid, an active constituent of grape seed extract, exhibits anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-tumorigenic effects against prostate carcinoma xenograft growth in nude mice. *Pharmaceutical Research*, 26(9), 2133-2140.
- Kim, T.J., Silva, J.L., Jung, Y.S. (2009). Antibacterial activity of fresh and processed red muscadine juice and the role of their polar compounds on *Escherichia coli* O157: H7. *Journal of Applied Microbiology*, 107(2), 533-539.
- Kitada, M., Kume, S., Imaizumi, N., Koya, D. (2011). Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/SIRT1-independent pathway. *Diabetes*, 60(2), 634-643.
- Kong, B., Wang, X., He, B., Wei, L., Zhu, J., Jin, Y., Fu, Z. (2019). 8: 2 fluorotelomer alcohol inhibited proliferation and disturbed the expression of pro-inflammatory cytokines and antigen-presenting genes in murine macrophages. *Chemosphere*, 219, 1052-1060.
- Kountouri, A.M., Gioxari, A., Karvela, E., Kaliora, A.C., Karvelas, M., Karathanos, V.T. (2013). Chemopreventive properties of raisins originating from Greece in colon cancer cells. *Food Function*, 4(3), 366-372.
- Lan, C.Z., Ding, L., Su, Y.L., Guo, K., Wang, L., Kan, H.W., Gao, S. (2015). Grape seed proanthocyanidins prevent DOCA-salt hypertension-induced renal injury and its mechanisms in rats. *Food Function*, 6(7), 2179-2186.
- Lee, J. (2004). Hydrolytic and antioxidant properties of ellagic acid and its precursors present in muscadine grape. Gainesville (FL): University of Florida. Doctoral thesis, 92 pp.
- Leone, A., Longo, C., Gerardi, C., Trosko, J.E. (2019). Pro-apoptotic effect of grape seed extract on MCF-7 involves transient increase of gap junction intercellular communication and Cx43 up-regulation: A mechanism of chemoprevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3244.
- Liu, Z., Song, Y., Zhang, X., Liu, Z., Zhang, W., Mao, W., Li, N. (2005). Effects of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy using the partially nephrectomized rat model. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32(12), 1049-1054.
- Losso, J.N., Bansode, R.R., Trappey II, A., Bawadi, H.A., Truax, R. (2004). In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(11), 672-678.
- Lu, Z., Nie, G., Belton, P.S., Tang, H., Zhao, B. (2006). Structure-activity relationship analysis of antioxidant ability and neuroprotective effect of gallic acid derivatives. *Neurochemistry International*, 48(4), 263-274.
- Maleki, S.J., Crespo, J.F., Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124.
- Martínez-Maqueda, D., Zapatera, B., Gallego-Narbón, A., Vaquero, M.P., Saura-Calixto, F., Pérez-Jiménez, J. (2018). A 6-week supplementation with grape pomace to subjects at cardiometabolic risk ameliorates insulin sensitivity, without affecting other metabolic syndrome markers. *Food Function*, 9(11), 6010-6019.
- Matthäus, B. (2008). Virgin grape seed oil: Is it really a nutritional highlight?. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110(7), 645-650.
- Mellen, P.B., Daniel, K.R., Brosnihan, K.B., Hansen, K.J., Herrington, D.M. (2010). Effect of muscadine grape seed supplementation on vascular function in subjects with or at risk for cardiovascular disease:

- a randomized crossover trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 29(5), 469-475.
- Meng, J., Fang, Y., Zhang, A., Chen, S., Xu, T., Ren, Z., Wang, H. (2011). Phenolic content and antioxidant capacity of Chinese raisins produced in Xinjiang Province. *Food Research International*, 44(9), 2830-2836.
- Miletić, N., Popović, B., Mitrović, O., Kandić, M., Leposavić, A. (2014). Phenolic compounds and antioxidant capacity of dried and candied fruits commonly consumed in Serbia. *Czech Journal of Food Sciences*, 32, 360-398.
- Millar, C.L., Duclos, Q., Garcia, C., Norris, G.H., Lemos, B.S., DiMarco, D.M., Blesso, C.N. (2018). Effects of freeze-dried grape powder on high-density lipoprotein function in adults with metabolic syndrome: a randomized controlled pilot study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 16(9), 464-469.
- Morel-Salmi, C., Julia, A., Vigor, C., Vercauteren, J. (2014). A huge PVDF adsorption difference between resveratrol and ϵ -viniferin allows to quantitatively purify them and to assess their anti-tyrosinase property. *Chromatographia*, 77(13-14), 957-961.
- Oshima, Y., Namao, K., Kamijou, A., Matsuoka, S., Nakano, M., Terao, K., Ohizumi, Y. (1995). Powerful hepatoprotective and hepatotoxic plant oligostilbenes, isolated from the oriental medicinal plant *Vitis coignetiae* (Vitaceae). *Experientia*, 51(1), 63-66.
- Papoutsis, Z., Kassi, E., Tsiapara, A., Fokialakis, N., Chrousos, G.P., Moutsatsou, P. (2005). Evaluation of estrogenic antiestrogenic activity of ellagic acid via the estrogen receptor subtypes ER α and ER β . *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(20), 7715-7720.
- Park, Y.K., Lee, S.H., Park, E., Kim, J.S., Kang, M.H. (2009). Changes in antioxidant status, blood pressure, and lymphocyte DNA damage from grape juice supplementation. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 1171(1), 385.
- Pezet, R., Perret, C., Jean-Denis, J.B., Tabacchi, R., Gindro, K., Viret, O. (2003). δ -Viniferin, a resveratrol dehydrodimer: one of the major stilbenes synthesized by stressed grapevine leaves. *Journal of agricultural and Food Chemistry*, 51(18), 5488-5492.
- Pirinçioğlu, M., Kızıl, G., Kızıl, M., Özdemir, G., Kanay, Z., Ketani, M.A. (2012). Protective effect of Öküzgözü (*Vitis vinifera* L. cv.) grape juice against carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats. *Food Function*, 3(6), 668-673.
- Piver, B., Berthou, F., Dreano, Y., Lucas, D. (2003). Differential inhibition of human cytochrome P450 enzymes by ϵ -viniferin, the dimer of resveratrol: comparison with resveratrol and polyphenols from alcoholized beverages. *Life sciences*, 73(9), 1199-1213.
- Preuss, H.G., Wallerstedt, D., Talpur, N., Tutuncuoglu, S.O., Echard, B., Myers, A., Bui, M., Bagchi, D. (2000). Effects of niacin-bound chromium and grape seed proanthocyanidin extract on the lipid profile of hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Journal of Medicine*, 31(5-6), 227-246.
- Reckziegel, P., Dias, V.T., Benvegnú, D.M., Bouffleur, N., Barcelos, R.C.S., Segat, H.J., Pase, C.S., dos Santos, C.M.M., Flores, E.M.M., Bürger, M.E. (2016). Antioxidant protection of gallic acid against toxicity induced by Pb in blood, liver and kidney of rats. *Toxicology Reports*, 3, 351-356.
- Richard, T., Poupard, P., Nassra, M., Papastamoulis, Y., Iglésias, M.L., Krisa, S., Waffo-Teguo, P., Mérillon, J.M., Monti, J.P. (2011). Protective effect of ϵ -viniferin on β -amyloid peptide aggregation investigated by electrospray ionization mass spectrometry. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 19(10), 3152-3155.
- Sano, A., Uchida, R., Saito, M., Shioya, N., Komori, Y., Tho, Y., Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 53(2), 174-182.
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J.E., Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. *Journal of Medicinal Food*, 6(4), 291-299.
- Shinagawa, F.B., Santana, F.C.D., Torres, L.R.O., Mancini-Filho, J. (2015). Grape seed oil: a potential functional food?. *Food Science and Technology*, 35(3), 399-406.
- Siasos, G., Tousoulis, D., Kokkou, E., Oikonomou, E., Kollia, M.E., Verveniotis, A., Gouliopoulos, N., Zisimos, K., Plastiras, A., Maniatis, K., Stefanadis, C. (2014). Favorable effects of concord grape juice on endothelial function and arterial stiffness in healthy smokers. *American Journal of Hypertension*, 27(1), 38-45.
- Sivaprakasapillai, B., Edirisinghe, I., Randolph, J., Steinberg, F., Kappagoda, T. (2009). Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*, 58(12), 1743-1746.
- Taghizadeh, M., Malekian, E., Memarzadeh, M.R., Mohammadi, A.A., Asemi, Z. (2016). Grape seed extract supplementation and the effects on the biomarkers of oxidative stress and metabolic profiles in female volleyball players: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(9), 1-9.
- Talcott, S.T., Lee, J.H. (2002). Ellagic acid and flavonoid antioxidant content of muscadine wine and juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(11), 3186-3192.

- Teissedre, P.L., Frankel, E.N., Waterhouse, A.L., Peleg, H., German, J.B. (1996). Inhibition of In vitro human LDL oxidation by phenolic antioxidants from grapes and wines. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 70(1), 55-61.
- Tome Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., García-Almagro, F.J., Avilés-Plaza, F., Parra, S., Espín, J.C. (2012). Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and Apo B in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular nutrition food research*, 56(5), 810-821.
- Tomé-Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., Yáñez-Gascón, M.J., García-Almagro, F.J., Ruiz-Ros, J.A., Espín, J.C. (2013). Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 27(1), 37-48.
- Tošović, J., Bren, U. (2020). Antioxidative action of ellagic acid—a kinetic DFT study. *Antioxidants*, 9(7), 587.
- Urquiaga, I., D'Acuña, S., Pérez, D., Dicenta, S., Echeverría, G., Rigotti, A., Leighton, F. (2015). Wine grape pomace flour improves blood pressure, fasting glucose and protein damage in humans: A randomized controlled trial. *Biological Research*, 48(1), 49.
- Vaisman, N., Niv, E. (2015). Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: A double blind, placebo-controlled, randomized study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(3), 342-349.
- Vigna, G.B., Costantini, F., Aldini, G., Carini, M., Catapano, A., Schena, F., Mezzetti, A. (2003). Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism*, 52(10), 1250-1257.
- Vitrac, X., Bornet, A., Vanderlinde, R., Valls, J., Richard, T., Delaunay, J.C., Teissédre, P.L. (2005). Determination of stilbenes (δ -viniferin, trans-astringin, trans-piceid, cis- and trans-resveratrol, ϵ -viniferin) in Brazilian wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(14), 5664-5669.
- Walle, T. (2011). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 9-15.
- Wang, L., Huang, W., Zhan, J. (2019). Grape seed proanthocyanidins induce autophagy and modulate survivin in HepG2 cells and inhibit xenograft tumor growth *in vivo*. *Nutrients*, 11(12), 2983.
- Wang, S., Moustaid-Moussa, N., Chen, L., Mo, H., Shastri, A., Su, R., Bapat, P., Kwun I., Shen, C.L. (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(1), 1-18.
- Wang, X., Tong, H., Chen, F., Gangemi, J.D. (2010). Chemical characterization and antioxidant evaluation of muscadine grape pomace extract. *Food Chemistry*, 123(4), 1156-1162.
- Wei, X., Wang, D., Yang, Y., Xia, M., Li, D., Li, G., Ling, W. (2011). Cyanidin-3-O- β -glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(6), 1006-1013.
- Xia, N., Daiber, A., Habermeier, A., Closs, E.I., Thum, T., Spanier, G., Münzel, T. (2010). Resveratrol reverses endothelial nitric-oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 335(1), 149-154.
- Xu, Y.M., Deng, J.Z., Ma, J., Chen, S.N., Marshall, R., Jones, S.H., Johnson, R.K., Hecht, S.M. (2003). DNA damaging activity of ellagic acid derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 11(7), 1593-1596.
- Xue, Y.Q., Di, J.M., Luo, Y., Cheng, K.J., Wei, X., Shi, Z. (2014). Resveratrol oligomers for the prevention and treatment of cancers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-9.
- Yadav, M., Jain, S., Bhardwaj, A., Nagpal, R., Puniya, M., Tomar, R., Yadav, H. (2009). Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: an update. *Journal of medicinal food*, 12(3), 473-484.
- Yubero, N., Sanz-Buenhombre, M., Guadarrama, A., Villanueva, S., Carrion, J.M., Larrarte, E., Moro, C. (2013). LDL cholesterol-lowering effects of grape extract used as a dietary supplement on healthy volunteers. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64(4), 400-406.
- Zaidi, S.F.H., Ahmed, K., Yamamoto, T., Kondo, T., Usmanhany, K., Kadowaki, M., Sugiyama, T. (2009). Effect of resveratrol on *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 secretion, reactive oxygen species generation and morphological changes in human gastric epithelial cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(11), 1931-1935.
- Zern, T.L., Fernandez, M.L. (2005). Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *The Journal of Nutrition*, 135(10), 2291-2294.
- Zern, T.L., Wood, R.J., Greene, C., West, K.L., Liu, Y., Aggarwal, D., Fernandez, M.L. (2005). Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *The Journal of Nutrition*, 135(8), 1911-1917.

- Zghonda, N., Yoshida, S., Araki, M., Kusunoki, M., Mliki, A., Ghorbel, A., Miyazaki, H. (2011). Greater effectiveness of ϵ -viniferin in red wine than its monomer resveratrol for inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 75(7), 1259-1267.
- Zou, J., Chassaing, B., Singh, V., Pellizzon, M., Ricci, M., Fythe, M.D., Kumar, M.V., Gewirtz, A.T. (2018). Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health. *Cell Host Microbe*, 23(1), 41-53.
- Zunino, S.J., Peerson, J.M., Freytag, T.L., Breksa, A.P., Bonnel, E.L., Woodhouse, L.R., Storms, D.H. (2014). Dietary grape powder increases IL-1 β and IL-6 production by lipopolysaccharide-activated monocytes and reduces plasma concentrations of large LDL and large LDL-cholesterol particles in obese humans. *British Journal of Nutrition*, 112(3), 369-380.