

SİGARA,UYUŞTURUCU ve HASTALIK RİSKLERİNE KARŞI ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ

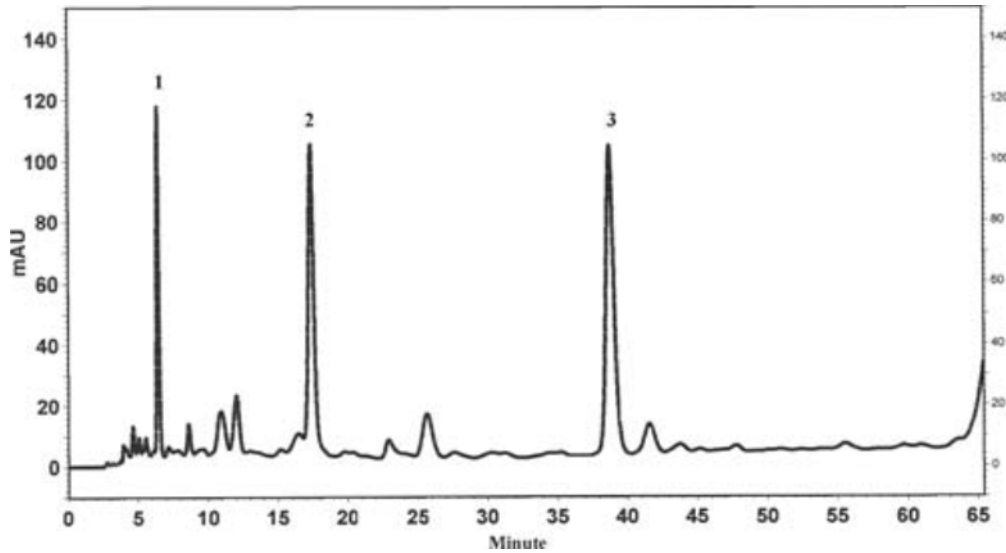
Prof.Dr.Nevzat ARTIK

Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü,

Ankara Üniversitesi Gıda Güvenliği Enstitüsü

Üzüm çekirdeğinin feneolik bileşik ve antioksidan içeriğinin yüksekliği olması nedeni ile son yıllarda üzerinde fazla araştırma yapılan bir gıda takviyesidir (Bakkalbaşı et.al,2005).Bagchi et.al,2000).

Türkiye'de yetişen farklı on iki üzüm çekirdeği ekstraktlarının antioksidan potansiyelleri belirlenmiştir. İki farklı serbest radikal süpürücü yöntemleri, ABTS ve DPPH deneyleri ile üzüm çekirdeği özleri, antioksidan aktivitelerini incelenmiştir. Üzüm çekirdeği özleri toplam fenolik madde içeriği Folin-Ciocalteu yöntemi ile belirlenmiştir. Toplam fenolik madde miktarı 4778,6 mg/100 g ile 13000 mg/100 g (gallik asit eşdeğeri olarak)arasında değiştiği belirlendi. Bu çalışmada Papazkarasıyah üzüm çeşidinde en yüksek fenolik ve antioksidan potansiyel belirlenmiştir(Bakkalbaşı et.al,2005).Bu çalışmada üzüm çekirdeğinde belirlenen fenolik bileşikler ile ilgili bir HPLC kromatogramı aşağıda verilmiştir.



1, Gallic acid; 2, Catechin; 3,Epicatechin (Bakkalbaşı et.al,2005).

Üzüm (*Vitis vinifera*) 65 486 235 milyon metrik ton yıllık üretim ile dünyanın en çok üretilen meyvelerinden biridir. Türkiye üzümde 3 650 000 Mt (FAOSTAT, 2004) tahmini üretimi ile dünyanın altıncı en büyük üreticisidir. Üzüm çekirdeği; meyve suyu ve şarap üretiminde bir atık madde olup fenolik bileşikler açısından zengin bir yan üründür. Bu yan üründen gıda takviyesi üretilerek insan sağlığı açısından çok önemli bir ürün elde edilmektedir. Antioksidanların kullanımı özellikle yağ ve yağ içeren gıdaların, raf ömrünü artırmak için bir iyi bir yöntemdir. Günümüzde, bu sentetik antioksidanlar gibi gıdalarda kullanımı kısıtlı toksikolojik etkileri olduğu şüphesi bulunan, özellikle bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hydroxytolune (BHT) gibi sentetik antioksidanların yerine bitkisel doğal antioksidan kullanımına giderek artan bir ilgi mevcuttur(Mavadi ve Salunkhe, 1995). Antioksidan aktivite bir antikanser göstergesidir (Tsai ve ark., 2005).

Üzüm çekirdeği bileşiminde ; polifenoller gallik asit, monomerik flavan-3-ol kateşin, epikateşin, gallokateşin, epigallokateşin, epikateşin ve 3-O-gallat vepProsiyanidin dimerler, trimerler ve daha yüksek polimerize prosiyanidinler da dahil olmak üzere, esas olarak flavonoidler bulunmaktadır. Üzüm çekirdeği ekstraktı erken yaşlanmayı engelleyen ve vücudu koruyan güçlü bir antioksidan olarak bilinmektedir. Üzüm çekirdeği polifenoller elde edilen farmakolojik ve nutrasötik faydaları serbest radikal elemine etme kapasitesi bulunmaktadır(Bakkalbaşı et.al,2005).

Vücudumuzda kanser ve kalp gibi hastalıklara yakalanmamak için bir savaş veriyoruz. Kontrol edilmesi gereken düşmanlardan biri de serbest radikallerdir. Serbest radikaller somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran moleküllerdir. Antioksidanlar da bu serbest radikallerin etkilerini nötralize eden, kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllerdir.

Üzüm çekirdeğinin kalp hastalığı riskini azaltma özelliği vardır (Shi ve ark., 2003). tarafından üzüm ve şarap içinde fenolik bileşiklerin in vitro düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engellediği belirtilmiştir.

SERBEST RADİKALLER VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Serbest radikalleri önlemede çok önemli olan üzüm çekirdeğinin öneminin anlaşılması için serbest radikallerle ilişkili bazı özelliklerin bilinmesi çok önem taşımaktadır.

Oksidasyona neden olan serbest radikaller temel olarak oksijen kaynaklı metabolitler, (süperoksit anyonları O_2^- , hidrojen peroksit H_2O_2 , hidroksil radikali $OH\cdot$) hipoklorik asit, kloraminler, azot dioksit, ozon ve lipid peroksitlerdir. Bunlar organizmalar tarafından hücre içinde mitokandriyal solunum zincirinde, ya da hücre dışında, özellikle de fagositler tarafından oluşturulur.

Serbest radikal oluşumuna sigara ve uyuşturucu madde, herbisit ve pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, güneş ışınları, X-ışınları, gıdalarda bulunan bazı bileşikler neden olmaktadır. Ayrıca fiziksel aktivite de oksijen kullanımındaki artışla beraber serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır.

SERBEST RADİKALLER

Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına girebilir. Ayrıca iki elektronun ters dönüş doğrultusunda olması gerekmektedir. Yani yukarıya doğru dönen bir elektronun eşi aşağıya doğru dönen bir elektrondur. Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları elektron çifti halinde bulunur. Bir bağ koptuğunda elektronlar ya birlikte kalır (ikisi de bir atoma katılır) ya da ayrılırlar (biri bir atoma, diğeri diğerine). Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur, eğer ayrılırlarsa da serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp işlerine engel olurlar. Bu işlem serbest radikalleri hem tehlikeli hem kullanışlı yapar.

Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Ama eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Bilim adamları 1954'lerden beri serbest radikallerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğunu bilmektedirler. Çoğu elektronlar çift halde bulunurken, serbest radikal bu elektronları birbirinden ayırarak reaksiyonu durdurur. Ama sonuçta serbest radikal kendine bir çift elektron alarak elektron çifti haline geçer, diğer elektron serbest radikal oluşturur.

Antioksidanlar ise serbest radikaller için kolay bir elektron hedefi oluşturur. Bağlanan serbest iki serbest radikali birleştirerek nötralize edebilme özelliğine sahip bir enzime (glutathiyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz) taşınana kadar radikalle stabil bir yapı oluşturur.

Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler bu zararlı etkiler şunlardır:

- hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek,
- membran lipit ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek,
- nuklear membranını yararak nukleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek,
- bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak.

Bu etkiler oksidatif stres olarak bilinen DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur. Peki serbest radikaller bu hasarları nasıl verirler? Bu sorunun cevabı çok çeşitli mekanizmalara dayandırılabilmeyle beraber en temel etkileri, lipit peroksidasyonu, proteinler arasında disülfid bağı oluşumu ve DNA hasarıdır.

a) **Membran Lipitlerinin Peroksidasyonu:**Bu, serbest radikaller hücrenin membranına saldırdıklarında gerçekleşir. Serbest radikaller, hücre membranının stabilizasyonunu ortadan kaldırarak, hızlı hücre ve doku bozulmalarına neden olurlar.

b) **Disülfid Bağı Oluşumu:**Glutatyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Her ne kadar hidroksil radikallerinden daha zayıf olsalar da tiyol radikalleri bazı biyolojik sorunlara neden olurlar. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir (RSH) ve proteinlerdeki homolitik fişyon (sülfürlerin karşılıklı bağlanması) reaksiyonları disülfid bağı oluşturur. Bu da proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engeller.

c) **DNA Hasarı:**Bir canlının elektromanyetik, ultraviyole ve X-ışınlarına maruz kaldığı sırada DNA, hidroksil radikallerinin de saldırısına uğrayabilir. Serbest radikal etkisiyle DNA'nın yapısının değişmesi mutasyonlara ve hatta canlının eşey hücrelerindeki mutasyona bağlı olarak döllerin ölmesine neden olur.

Vücuttaki en temel serbest radikaller aşağıda verilmiştir:

a)SÜPEROKSİT RADİKALLERİ

Süperoksit radikalleri hücrede enerji metabolizmasında oksidasyon sırasında ya da oksidazlar gibi bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşurlar. Aşağıdaki reaksiyonlar oluşumlarını açıklar:

Süperoksit radikalleri süperoksit dismutaz adı verilen bir enzimle inaktive edilirler:Süperoksit radikali iki mekanizmayla çalışır. Bu fagositlerin bakterisit etkilerinin temel mekanizmasıdır. Aynı zamanda yangı reaksiyonlarında normal dokulara bile zarar verebilecek bir araçlardır.

b)HİDROKSİL RADİKALLERİ

Hidroksil radikalleri birkaç yolla oluşur. Suyun hidroliziyle ya da parçalanmasıyla hidrojen radikalleri ve hidroksil radikalleri oluşturabilir: Aynı zamanda hidrojen peroksit ve demirin birleşmesiyle oluşabilir (Fenton reaksiyonu): Diğeri de Haber-Weiss reaksiyonudur:Hidroksil radkileri en reaktif serbest radikallerdir ve vücuttaki serbest radikal hasarının en önemli sorumlularıdır.

c)NİTRİK OKSİT (NO•)

Nitrik oksit hücrel patofizyolojide önemli bir rol oynayan çözünebilir, serbest radikal gazıdır. Vazodilatör mesajı endotelyumdan düz kasa taşıyan bir enerji aktarıcısı olarak, sentral ve periferel sinirsel aktarımda ve bağışıklıkta aktif rol alır. Sonuçta hücrede ve hücre dışında taşınan NO• miktarı çok hassastır.

SERBEST RADİKALE BAĞLI HASTALIKLAR

Serbest radikaller vücudun hastalıklara karşı direncini vücudu saran organizmaları yok ederek arttırır. Buna karşın fazla üretildiğinde vücuttaki bazı yerlerde hasara neden olarak hastalıklara yol açar. Serbest radikal reaksiyonlarının neden olduğu hastalıklarda giderek bir artış olmaktadır. Bu serbest radikal hastalıkları üç grupta toplanabilir:

1. genetiğe bağlı (Fanconi's anemia, bloom syndrome)
2. çevresel bileşenler (iş hastalıkları, zehirlenmeler, virus ve bakteriyel enfeksiyonlar)
3. hem genetik hem de çevresel (bronşial astım, diabetes mellitus, kanser, kardiovasküler hastalıklar ve diğerleri)

SERBEST RADİKALLERDEN KORUNMA

Serbest radikallerdeki aşırı yüklenme vücut için tehlike oluşturur. Ancak vücudun işlevlerini görebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi için de gereklidirler. Serbest radkiller vücutta çok hassas bir dengeyle kontrol edilmektedirler:

Serbest Radikalleri Yok Eden Enzimler

- **süperoksit dismutaz:**Hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunan bir enzimdir. Süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit formuna çevirirler.
- **katalaz:**İnsan hücrelerindeki peroksizomlarda bulunur. Hidroksil radikallerinin oluşumunu önlemek için hidrojen peroksiti suya ayrıştırır.
- **glutasyon peroksidaz:**Redükte glutasyonun (GSH) -SH grubundan, su oluşturmak için hidroksil radikali ya da hidrojen peroksitle birleşmek üzere hidrojen çıkartmasını sağlar.
- **Sülhidril proteinleri ve diğer serum proteinleri:**Organik peroksitleri ve hidroksil radikallerini zararsız kimyasallara dönüştürürler.

ANTIOKSİDAN BİLEŞİKLER

Flavonoidler, beta-karoten, askorbik asit ve alfa-tokoferol gibi antioksidanların serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önlediğini vitro ve in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Bunların dışında taurin, bilirubin ve ürik asit de bilinen doğal antioksidanlardır. Sütte, karaciğerde ve böbrekte bulunurlar. Diğerleri gibi bunlar da serbest radikal oluşumunu önlerler.

ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ BİLEŞİMİ

Üzüm çekirdeği doğal olarak flavonoidler açısından zengin zengin bir kaynaktır. Gallik asit, önemli bir fenolik asit, monomer cinsiörneğin, (+) gibi flavan-3-ol-kateşin, (-)-epikateşin ve bunların Polihidroksi içeren Gallatlar ve prosiyanidin flavan-3-ol birimleri, dimer, trimer ve ana flavonoidlerdir [Bakkalbaşı et.al,2005).

İnsan sağlığı ve hastalık önleme açısından ve üzüm çekirdeği proantosiyanidin ekstresi üzerinde yapılan bir araştırmada (Bagchi et.al.2000)

Flavan-3-oller potansiyel faydalı, çok sayıda tıbbi özellikleri bulunmaktadır. Monomerik flavan-3-oller antioksidan ve serbest radikal giderici etkiye sahiptir [Bakkalbaşı et.al,2005). Antihepatocytic ve antiviral, antikarsinojenik, kardiyoprotektif ajanlardır. Prosiyanidinler, antioksidan etkili, serbest radikal giderici, kalbi, antikanserojen, östrojenik, antihipertansif, mütajen, bir anti-inflamatory ve antiviral, antivasodilatör, antiaterojenik, immünostimulan ve vit C etkisi göstermektedir. Fosfolipaz bazı istenmeyen enzimatik faaliyetleri inhibe eder (Bakkalbaşı et.al,2005).

Serbest radikaller; artrit, hemorajik şok, ateroskleroz, yaş ilerledikçe; iskemi ve birçok organların reperfüzyon yaralanması, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, mide-bağırsak bozuklukları, tümör promosyonuyla ve kanser ve AIDS dahil olmak üzere insanlarda yüzden fazla hastalıklara neden olmaktadır.

Antioksidanlar, serbest radikal temizleyiciler güçlü ve neoplastik inhibitörleri olarak hizmet vermektedir. Sentetik ve doğal antioksidanlar çok sayıda insan sağlığı ve hastalık önleme üzerinde yararlı etkileri incelenmiştir. Bununla birlikte, antioksidanlar yapı-aktivite ilişkisi, biyoyararlanım ve tedavi edici etkinliği çok farklıdır. Oligomerik proantosiyanidin bu açıdan çok önemlidir ve üzüm çekirdeği bileşiminde yüksek düzeyde bulunmaktadır.

Üzüm çekirdeği özü (GSE) ve oligomerik proantosiyanidinler (OPC'ler) antioksidan özellikleri tartışmaya yer bırakmayacak bir şekilde taşımaktadırlar (Ariga et.al,1990; Bagchi et.al.2000; Bagchi et.al.1997; Bagchi 1998, Bouhamidi,1998; Da Silva,1990; Masquelier 1981 Morel; Nuttall,1998; Rong 1994; Van Jaarsveld et.al,1996).

Serbest radikallerin verdiği zararların ve oksidatif stresin azaltılmasındaki etkileri, araştırmacılar, bu ürünün kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşlanma ile bağlantılandırılan bir dizi kronik hastalık riskinin azaltılmasına yardımcı özellikte etkili olabileceği kanaatini yaratmaktadır. OPC üzerinde yürütülmüş çalışmaların büyük çoğunluğu hücre kültürü şartlarında (deney tüpünde) ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiş olmakla birlikte, edinilen sonuçlar son derece cesaretlendiricidir. Bir laboratuvar çalışmasında OPC'nin kemoprotektif (kanserele mücadele) özellikleri meme kanserli ve akciğer kanserli insan hücreleri üzerinde test edilmiştir. Sonuçlar OPC'nin kanserli hücrelerde sitotoksiteyi (kanserli hücre ölümü) artırmakta etkili olduğunu göstermiş, üstelik bu arada normal ve sağlıklı hücrelerin büyümesi ve dayanıklılığı sürdürülebilmiştir. Hücreler üzerindeki bir başka çalışmada, OPC'nin hücreler üzerindeki hasarlar, DNA'lar üzerindeki hasarlar ve tütün (sigara gibi) kullanımı nedeniyle oluşan hücre ölümünü önlemedeki etkileri araştırılmıştır. Deney sonuçları tütüne maruz kalan dokularda oksidatif hasar ve apoptosis (hücre ölümü) oluştuğunu göstermiş, ve bu zarar C

ve E vitaminleri ve üzüm çekirdeği özü gibi antioksidanlarla % 10 ila 85 arasında değişen oranlarda azaltılabilmektedir. Üzüm çekirdeği özü tek başına alındıklarında C ve E vitaminlerinden 20 ila 50 kat arası daha etkili bir ürün olarak kendini göstermiş ve vitamin alımının OPC ile bir arada yürütülmesi halinde hücre hasarı ve ölümünün daha da etkili bir şekilde önlenildiğini ortaya konulmuştur . Üzüm çekirdeği özünün antioksidan potansiyeli hayvanlar üzerinde yürütülen bir dizi çalışma ile doğrulanmıştır. Bunlardan birinde, tavşanlar üzerinde yüksek kolesterol içeren bir diyet uygulanmış, bir grup tavşana aynı süreçte Üzüm çekirdeği özü verilirken diğer gruba verilmemiştir. Tavşanların kolesterol düzeylerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmemiş ise de, Üzüm çekirdeği özü verilen tavşanlarda zararlı özelliği bulunan kolesteril ester hidroperoksidleri ve aortik malondialdehid (MDA) düzeyleri daha düşük çıkmıştır. Kolesteril ester hidroperoksidleri ve aortik malondialdehid (MDA) narin kan damarcıklarının çizgilerine ciddi zararlar verebilmekte ve ateroskleroza yol açabilmektedir . Bu deneyde, immünohistoşimik analizler aterosklerotik lezyonları oluşturan kolesterol türü olan oksidize LDL miktarlarında da bir azalma ortaya koymuştur. İnsan plazması kullanılarak gerçekleştirilmiş bir başka çalışmada, plazmaya katılmış olan Üzüm çekirdeği özü ile LDL'nin oksidasyonunun önlenmesi de mümkün olmuştur. Bu da üzüm çekirdeği özünün aterosklerozun önlenmesinde de faydaları olabileceğini akla getirmektedir. Üzüm çekirdeği özü kullanılarak insanlar üzerinde yürütülmüş nadir deneylerden birinde, 5 gün süre ile günde 300mg Üzüm çekirdeği özü kandaki toplam antioksidan kapasitesinde (TAC) kaydedeğer artışlara sebep olmuştur . Gerçekleştirilen bazı epidemiyolojik ve vaka bazında çalışmalar günde 1-2 bardak kırmızı şarap tüketen kişilerin kalp hastalıkları ve muhtemelen bazı kanser türleri açısından daha düşük risk altında olduklarını göstermiştir. Bu tür çalışmalar sağlık üzerindeki muhtemel etkileri sadece ima eder mahiyettedir. Ancak başka çalışmalar kırmızı şarabın fenolik bileşenlerinin pek çoğunun kanda tutulduğunu, LDL kolesterolü ile ilişki içine girdiğini ve LDL'nin oksidasyon eğilimini azalttığını ortaya koymaktadır. Bu da kırmızı şarabın kalbi koruyucu etkisini açıklayıcı mantıklı bir aksiyon ilişkisi oluşturmaktadır. Son olarak, çoğu tavşanlar ve fareler üzerinde yürütülmüş olan daha küçük çaplı çalışmalar, Üzüm çekirdeği özünün enflamasyonun azaltılmasında, kan dolaşımının artırılmasında ve kan damarlarının dengesinin muhafazasında da etkisi bulunabileceğini düşündürmektedir.

- Antioksidan (Ariga et.al,1990; Bagchi et.al.2000;, Bagchi et.al.1997; Bagchi1998, Bouhamidi,1998; Da Silva,1990; Masquelier1981; Morel; . Nuttall,1998; Rong1994; Van Jaarsveld et.al,1996)
- Kalbi korumaya yardımcı (ateroskleroz riskinin azaltılmasına yardımcı) (Kakegawa et.al.,1985)
- Kanser riskini azaltmaya yardımcı (Devi, and Ambika,1993; Habtemariam 1997; Huynh and Teel,2000;Palma and Taylor,1999)
- Damarları güçlendirmeye yardımcı (daha güçlü kan damarları) (Bouhamidi et.al,1998; Fitzpatrick et.al.1998,Hasegawa,2000; Robertert.al.,1990)
- Edemayı azaltmaya yardımcı (enflamasyon, yanma hissi/vücutta şişkinlik) (Cheshier et.al.1996;,3 Putter et.al,1995)
- Göz sağlığını güçlendirmeye yardımcı (maküler bozulma ve katarakt riskini azaltmaya yardımcı) (Bouhamidiet.al.,1998)

SONUÇ ve ÖNERİ

üzüm çekirdeği çok etkili bir antioksidan olup insan sağlığı açısından çok önem taşımaktadır. Serbest radikallerinin uzaklaştırılması açısından çok önemli bir gıda maddesidir. Özellikle sigara içen ve uyuşturucu kullanan insanların üzümü çekirdeklerini çiğneyerek tüketmesi veya üzüm çekirdeğini gıda takviyesi olarak tüketmesi çok önem taşımaktadır. SİĞARA, UYUŞTURUCU ve HASTALIK RİSKLERİNE KARŞI ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ.

KAYNAKLAR

Ariga, T. "Radical scavenging action and its mode in procyanidins B-1 and B-3 from Azuki beans to peroxy radicals." *Agric. Biol. Chem.* 1990. 54(10): 2499-2504.

Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology.* 2000 Aug 7;148(2-3):187-97.

Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Bagchi DJ, Balmoori J, Stohs SJ. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacol.* 1998 May;30(5):771-6.

Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Tran MX, Stohs SJ. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997 Feb;95(2):179-89.

Bakkalbaşı, E., Yemiş, O. and Artik, N., 2005. Major flavan-3-ol composition and antioxidant activity of seeds from different grape cultivars grown in Turkey. *Eur Food Res Technol* (2005) 221: 792–797

Bouhamidi R, Prevost V, Nouvelot A. High protection by grape seed proanthocyanidins (GSPC) of polyunsaturated fatty acids against UV-C induced peroxidation. *C R Acad Sci III.* 1998 Jan;321(1):31-8.

Cheshier JE, Ardestani-Kaboudanian S, Liang B, Araghiniknam M, Chung S, Lane L, Castro A, Watson RR. Immunomodulation by pycnogenol in retrovirus-infected or ethanol-fed mice. *Life Sci.* 1996;58(5):PL 87-96.

Da Silva, J.M.R., et. al. "Radical Scavenger Capacity of Different Procyanidins from Grape Seeds." Presented at a symposium "Free Radicals in Biotechnology and Medicine." Royal Society of Chemistry, London January 1990, pp. 79-80.

Devi, M. Ambika, Das, N. P. 1993. In Vitro Effects of Natural Plant Polyphenols on the proliferation of Normal and Abnormal Human Lymphocytes and their secretions of Interleukin-2. *Cancer Letters.* 69(3): 191-196.

(FAOSTAT, 2004; Agriculture data. Retrieved December 20, 2004 from the World Wide Web: <http://faostat.fao.org/faostat/collections?version=ext&hasbulk=0&subset=agriculture>.

Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998 Oct;32(4):509-15.

- Habtemariam, S. 1997. Flavonoids as Inhibitors or Enhancers of the Cytotoxicity of Tumor Necrosis Factor-Alpha in L-929 Tumor Cells. *J Nat Prod.* 60(8): 775-778.
- Hasegawa N. Inhibition of Lipogenesis by pycnogenol. *Phytother Res.* 2000 Sep;14(6):472-473.
- Huynh HT, Teel RW. Selective induction of apoptosis in human mammary cancer cells (MCF-7) by pycnogenol. *Anticancer Res.* 2000 Jul-Aug;20(4):2417-20.
- Kakegawa, H., Matsumoto, H. Endo, K. Satoh, T. Nonaka, G. Mishioka, I. "Inhibitory Effects of Tannins on Hyaluronidase Activation and on the Degranulation from Rat Mesentery Mast Cells." *Chem. Pharm. Bull.* 1985. 33(11) 5079-5082.
- Masquelier, J., Dumon, M.C., Dumas, J. "Stabilization du Collagene Par Les Oligomeres Procyanidoliques." *Acta Therapeutica* 1981, 7 pp. 101-105.
- Morel, I. Et.al. 1993. Antioxidant and Iron-chelating Activities of the Flavonoids catechin, Quercetin, and Diosmetin on Iron-loaded Rat Hepatocyte Cultures. *Biochem Pharmacology.*45(1):13-19.
- Nuttall SL, Kendall MJ, Bombardelli E, Morazzoni P. An evaluation of the antioxidant activity of a standardized grape seed extract, Leucoselect. *J Clin Pharm Ther.* 1998 Oct;23(5):385-9.
- Palma M, Taylor LT. Extraction of polyphenolic compounds from grape seeds with near critical carbon dioxide. *J Chromatogr A.* 1999 Jul 16;849(1):117-24.
- Putter M, Grotemeyer KH, Wurthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, Rohdewald P. Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by aspirin and pycnogenol. *Thromb Res.* 1999 Aug 15;95(4):155-61.
- Robert A.M.; Groult, N.; Six, C.; Robert, L. Study of the effect of procyanidolic oligomers on mesenchymal cells in culture. *Pat. Biol.* 1990, 38 (6), pp. 601-607.
- Rong Y, Li L, Shah V, Lau BH. Pycnogenol protects vascular endothelial cells from t-butyl hydroperoxide induced oxidant injury. *Biotechnol Ther.* 1994-95;5(3-4):117-26.
- Shi, J., Yu, J., Pohorly, J.E., & Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds-Biochemistry and Functionality. *Journal of Medicinal Foods*, 6(4), 291-299.
- Tsai, T.H., Tsai, P.J., & Ho, S.C. (2005). Antioxidant and anti-inflammatory activities of several commonly used spices. *Journal of Food Science*, 70(1), C93-C97.
- Van Jaarsveld H, Kuyl JM, Schulenburg DH, Wiid NM. Effect of flavonoids on the outcome of myocardial mitochondrial ischemia/reperfusion injury. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1996 Jan;91(1):65-75.