

Turunçgil Flavonoidlerinin Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkileri

The Effects of Citrus Flavonoids on Cardiovascular Health

Gülen Suna¹, Aylin Ayaz²

Geliş tarihi/Received: 11.02.2019 • Kabul tarihi/Accepted: 14.08.2019

ÖZET

Turunçgiller, anavatanı Güneydoğu Asya olan, genel olarak tropik bölgelerde yetiştirilen meyvelerdir. Ülkemizde, Akdeniz ve Ege bölgelerinde yetiştirilmektedir. Üretilen turunçgil meyvelerinin yaklaşık %60'ı taze olarak, %40'ı ise meyve suyu olarak tüketilmektedir. C vitamininin önemli bir kaynağı olmasının yanı sıra posa, folat ve B vitaminleri ile potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, bakır minerallerini içermektedir. Turunçgil meyveleri, polifenolik bileşiklerinden flavonoidlerin de önemli bir kaynağıdır. Flavonoid miktarı, bitkinin türü, konsantrasyonu ve meyvenin bölümlerine göre dağılımı gibi genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Son yıllarda turunçgil flavonoidlerinin sağlık üzerindeki potansiyel terapötik etkileri ilgi çekicidir. Kardiyovasküler hastalıklar ve turunçgil flavonoidleri içeren meyve ve meyve suları tüketimi ile ilgili yapılan araştırmalarda bu bileşiklerin lipid düşürücü, insülin duyarlılığını arttırıcı, antihipertansif ve antiinflamatuvar etkileri olduğu gözlenmiş ancak etki mekanizmaları net olarak belirlenememiştir. Bu derleme makalede, turunçgil flavonoidlerinin kimyasal özellikleri ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki potansiyel etkileri güncel yaklaşımlara göre değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Turunçgil meyveleri, kardiyovasküler sağlık, flavonoidler

ABSTRACT

Citrus fruits are grown in the tropical region in Southeast Asia. In our country, citrus fruits cultivated in Mediterranean and Aegean regions and approximately 60% of produced citrus fruits are consumed as fresh and 40% as fruit juice. In addition to being an important source of vitamin C, citrus fruits contain fibre, folate and vitamin B derivatives and potassium, calcium, phosphorus, magnesium and copper minerals. Citrus fruits are also an important source of flavonoids which is subgroup of polyphenolic compounds. The amount of flavonoid compounds in citrus fruits varies depending on genetic and environmental factors, such as species, concentration and distribution of the fruit. The potential therapeutic effects of citrus flavonoids on health are remarkable. Studies on cardiovascular diseases and the consumption of fruit and fruit juices containing citrus flavonoids have been found to be lipid lowering, insulin sensitivity enhancing, antihypertensive and antiinflammatory effects but the mechanisms of action have not been clearly determined. In this review article, the chemical properties of citrus flavonoids and their potential effects on cardiovascular health have been evaluated with current approaches.

Keywords: Citrus fruits, cardiovascular health, flavonoids

1. **İletişim/Correspondence:** Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Antalya, Türkiye • E-posta: gulensuna@akdeniz.edu.tr
<https://orcid.org/0000-0001-5757-1435>

2. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
<https://orcid.org/0000-0002-3543-7881>

GİRİŞ

Flavonoidler, bitkilerde doğal olarak bulunan ancak besin ögesi olmayan bileşiklerdir (1). Bu bileşikler bitkileri ultraviyole radyasyondan, herbivorlardan ve patojen organizmalardan korumaktadır. Meyveler, sebzeler, yağlı tohumlar gibi besinlerde ve çay, kahve ve şarap gibi içeceklerde yaygın olarak bulunmaktadır (1). Flavonoidler, polifenol bileşiklerin sekonder metabolitleridir. Flavonlar, flavonoller, flavanonlar, isoflavonoidler, neoflavonoidler, flavanoller (flavan-3-oller ya da kateşinler), antosiyanidinler ve kalkonlar olmak üzere birçok alt sınıfı bulunmaktadır (2, 3). Temel yapılarında 15 karbon atomu bulunmaktadır. Bu yapı bir ya da daha fazla hidroksil grubu taşıyan iki fenolik halkanın 3 karbonlu bir zincir ile bağlanması sonucu oluşmaktadır (1, 2). Günümüzde binlerce flavonoid molekülü tanımlanmış ve karbon yapıları ile oksidasyon düzeylerine göre sınıflandırılmıştır (4).

İKardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin temel nedenini oluşturmaktadır (5). Epidemiyolojik çalışmalarda, flavonoidlerden zengin besinlerin özellikle de turunçgillerin tüketiminin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (6-9). Turunçgil meyvelerinin tüketimindeki bu yararlı etki, turunçgil türlerinde bulunan polifenollere özellikle de flavanoidlere bağlanmaktadır (10). Bu derleme makalede turunçgil flavonoidlerinin kimyasal özellikleri, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ve besin-ilaç etkileşimleri incelenmiştir.

Turunçgil Flavonoidleri

Portakal, mandalina, limon, greyfurt, turunç, misket limonu, pomelo, kan portakalı ve bergamot turunçgil meyveleri olup, flavonoid içerikleri oldukça yüksektir. Turunçgil flavonoidleri; flavanonlar (naringin, hesperidin, narirutin ve neohesperidin) ile polimetoksilli flavonlar (nobiletin, tangeretin ve sinensetin) olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Flavanonlar acı tattan sorumludur ve turunçgillerin kabuk kısımlarında ya

da suyunda bulunmaktadır. Polimetoksilli flavonlar ise turunçgil meyvelerinin iç kabuk kısmında yüksek miktarda bulunmaktadır (2). Bu moleküllerin biyoaktifliği, yapılarına ve metabolizmalarına bağlı olarak değişmektedir. Naringin ve narirutin molekülüleri, naringenin aglikonunu içermektedir. Hesperidin, hesperetin glikozit formudur. Eriyodiktol ise eriyositrinin aglikon formudur. Glikozit formda bulunmayan nobiletin ve tangeretin ise bağırsaklardan daha kolay emilmekte ve metabolize olmaktadır (4, 6).

Meyvelerin kısımlarına göre flavanoid içerikleri incelendiğinde; flavanonlar özellikle meyvenin beyaz olan iç kabuğunda ve pulp kısımlarını ayıran membranlarda yüksek miktarda bulunmaktadır (6). Portakal ve mandalin türevlerinde (toplam flavanon içeriği aglikon form için ~19-25 mg/100 g) baskın olarak bulunan flavonoid türlerinin; hesperidin ve narirutin, turunç ve bergamot gibi ekşi turunçgillerde (toplam flavanon içeriği aglikon form için ~47 mg/100 g) ise naringin ve neohesperidin olduğu bildirilmiştir (11). Bergamot, turunç ve limon bitkilerinin hibritidir ve yapısında en çok bulunan flavonoid bileşikler; flavanonlar ve flavonlardır. Flavanonlar, flavanon-O-glikozit ve yapıya 3-hidroksi-3metil glutarik asit bileşiğinin bağlanması ile flavanon diglikozit formunda bulunmaktadır. Flavonlar ise flavon-O-glikozit, flavon-C-glikozit ve polimetoksiflavon formunda bulunmaktadır (12). Turunçgil meyvelerinin flavonoid kompozisyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, bergamotun diğer meyvelerden daha farklı kompozisyona sahip olduğu ve yapısında neoeriyositrin (288 mg/100 g yaş meyve), neohesperidin (590 mg/100 g yaş meyve) ve naringin (438 mg/100 g yaş meyve) bulunduğu belirlenmiştir (13). Flavonoidlerin alım miktarları, besinlerin tüketim formları ve miktarıyla orantılı olarak değişmektedir. Meyve sularının hazırlanma aşamasında, iç kabuk ve membran kısımlarının ayrılması flavanon miktarının azalmasına neden olmaktadır (6). Kuzey Amerika ve Avrupa'da günlük diyetle tahmini flavonoid alımlarının ortalama 20-70 mg/gün arasında değiştiği

ifade edilmektedir. Amerikalı yetişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama flavonoid alımının ~190 mg/gün olduğu ve turunçgil sularının tüketimi ile ortalama 8 mg/gün, turunçgil meyveleri tüketimi ile ise ortalama 3 mg/gün flavonoid alındığı belirlenmiştir (14).

Meyvelerde bulunan flavonoid miktarı ve konsantrasyonu; genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak bitkinin türüne ve meyvenin kısımlarına göre değişiklik göstermektedir (8, 15). Bu bileşiklerin glikozit formlarının yapısı vücutta kullanılabilirliğini etkilemektedir. Hesperidin ve naringin gibi flavanon glikozitlerinin aglikon formları glukoz ya da ramnoz gibi şekerlere 7. pozisyona bağlı bulunmakta ve rutinosit olarak adlandırılmaktadır. Rutinoz grubu ince bağırsağın distal kısmında ya da kolonda bulunun endojen mikroflora ile metabolize olmaktadır (1, 16). İnce bağırsakta hidrolize olan naringenin ve hesperetin 7-glikozit formları daha hızlı dolaşıma katılmaktadır (1, 8). Naringenin ve hesperetin oral alımla birlikte yaklaşık 20 dakika içinde emilmekte ve plazmadaki en yüksek düzeyine 3.5 ile 4 saat arasında ulaşmaktadır (16). Flavanonların idrarla atımı, sindirimi takiben 24 saat içinde gerçekleşmektedir. Toplam alım yüzdesi olarak ifade edilen idrarla atılma oranı, flavanonların biyolojik olarak en iyi yararlanılabilen diyet polifenoller arasında olduğunu göstermektedir (8).

Turunçgil Flavonoidlerinin Kardiyovasküler Hastalıklar İle İlişkisi

Flavonoidlerin potansiyel terapötik etkileri, serbest radikalleri temizleme ve oksidatif stresi azaltmaya dayanmaktadır. Doğal yapıları nedeniyle indirgenme ajanı şeklinde davranırlar. Ayrıca endojen antioksidan bileşiklerin korunmasını sağlayarak oksijenin serbest radikal formlarına dönüşmesini, mutajenezi ve lipid peroksidasyonunu önlemektedir (1, 8). Hem aglikon hem de glikozit formları antioksidan özellik göstermektedir. Ancak yapısında glukoz bulunması temizleme görevini yapısal olarak engellediğinden glikozit formları daha zayıf antioksidan özellik göstermektedir (1). Turunçgil flavonoidlerinin kan

lipidlerini ve kolesterolü düşürücü, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri bulunmaktadır (2). Sağlıklı bireylerde turunçgil flavanonlarının önemli bir antioksidan etkisi gözlenmemiş ancak hiperkolesterolemik (HK) bireylerde 8 hafta süresince günlük 400 mg naringin alımının süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir (17).

LDL-kolesterolün (LDL-k) artması ve arteriyal damar duvarları içinde bulunan makrofajlarda birikmesi ateroskleroz gelişiminin ana sebebidir. Ateroskleroz gelişimi, kalp krizleri, iskemik inme, koroner arter hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (18, 19). Naringenin, LDL-k ve trigliserit (TG) düzeyini ayrıca kan glikoz düzeyini azaltmakta ve HDL-kolesterolü (HDL-k) arttırarak antioksidan savunma sistemini geliştirmekte ve aterosklerozla ilişkili genlerin transkripsiyonunu azaltarak düzenlemektedir (6, 10).

Turunçgil meyveleri ile yapılan klinik çalışmaların bir derlemesinde, bu bileşiklerin lipid düşürücü etkisi olduğu belirlenmiş ancak bu etkinin kullanılan flavonoid metabolitine, doza, hasta popülasyonuna ve çalışmanın uzunluğuna bağlı olarak değiştiği ifade edilmiştir (4). Turunçgil meyveleri arasında, bergamot lipid düşürücü etkisi bakımından dikkate değer bir öneme sahiptir (6, 12). Bergamot, hiperlipidemik farelere günlük 1 mL/kg verildiğinde, hepatik koruyucu özellik gösterdiği ve total kolesterol (TK), TG ve LDL-k düzeyinde sırasıyla %29, %46, %52 azalma, HDL-k düzeylerinde ise %28 artma sağladığı belirlenmiştir (20). Bergamot içeriğinde bulunan naringenin, hesperidin ve eriyodiktol flavonoidlerinin, sterol ve safra asitleri atımını arttırdığı bu nedenle kan lipidleri üzerinde olumlu etkisi olabileceği belirtilmektedir ancak bu mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır (21). HK farelerde 3-hidroksi-3-metil-glutaril flavanonların (brutieridin ve melitidin) 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek statin benzeri ilaç etkisi gösterdiği ve hipokolesterolemik etkiyi arttırabileceği bildirilmiştir (12, 21, 22).

Oksidatif stres ve inflamasyon, patolojik süreçte ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar gelişiminde birlikte rol almaktadır (6). Vasküler endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO) ve endotelial NO sentaz (eNOS) ile süperoksit molekülleri vasküler damar tonusunu düzenlemektedir. eNOS aktivitenin azalması ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) artması endotel fonksiyonların bozulmasına neden olur. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin engellenmesi için endotel hasarın önlenmesi, bütünlüğün korunması gerekmektedir (6). Turunçgil flavonoidlerinin alımıyla vazodilatasyonun sağlandığı ve endotel disfonksiyonun azaldığı belirtilmektedir (6, 23, 24). Nükleer transkripsiyon faktör κ B (NF- κ B) inflamatuvar cevabı oluşturan ana düzenleyicidir. NF- κ B, inflamatuvar mediyatörler olan interlökinler (IL), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve prostoglandinlerin transkripsiyonunda yer alan genleri aktive etmektedir. TNF- α , IL-6 ve C-reaktif protein (CRP), E-selektin ve intra-selüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi endotelial adhezyon moleküllerin üretimini uyarmaktadır (25, 26). Landberg et al. (25) çalışmasında, diyetle alınan toplam flavonoidlerin %12'sinin turunçgillerden geldiği ve yüksek miktarda (≥ 2 porsiyon/gün) turunçgil meyveleri tüketiminin düşük CRP, IL-18 ve TNF reseptör-2 düzeyleri ilişkili olduğu, bunun ise kardiyovasküler hastalık gelişimini önleyebileceğini ifade etmiştir (25). NF- κ B'nin, pro-IL-18'den aktif IL-18'e dönüştüren enzimi düzenlemesi ve turunçgil flavonoidlerinin dolaylı olarak bu mekanizmayı etkileyerek inflamatuvar süreci engelleyebileceği düşünülmektedir (25). Başka bir çalışmada, NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek, lipopolisakkaritlerin indüklediği pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-1 β , TNF- α) sekresyonunu ve gen ekspresyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (27). Bergamot esansiyel yağı ya da bergamot suyu ile yapılan çalışmalarda ise antiinflamatuvar etkisinin olduğu ancak net bir şekilde ifade edilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (26, 28). Turunçgil flavonoidlerinin antiradikal (hidroksil ve süperoksit anyonlarını temizleme) aktivitelerinin de olduğu ancak bu aktivitenin çevresel etkilere bağlı olan flavonoid miktarı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (29).

Turunçgil Flavonoidlerinin Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişisini İnceleyen Bazı Epidemiyolojik ve Klinik Çalışmalar

Epidemiyolojik çalışmalarda turunçgil meyveleri ve meyve suları tüketimi ile flavanon alımlarının iskemik inme riskini azalttığı belirlenmiş ancak toplam flavonoid alımları ile inme riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (7, 30). Japonların turunçgil tüketim alışkanlıklarının incelendiği başka bir çalışmada, hergün turunçgil tüketimi olan bireylerin, hiç turunçgil tüketmeyen bireylere göre kardiyovasküler hastalık insidansının erkeklerde %43, kadınlarda ise %49 daha az olduğu belirlenmiştir (9). Turunçgil meyvelerinin sık tüketimi, hem inme hem de serebral enfarktüs risk insidansının daha düşük olması ile ilişkili bulunmuştur (9). Postmenapozal 48 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca düzenli greyfurt suyu tüketiminin, santral aortik sertlik göstergesi olan karotid-femoral nabız dalga hızının azaldığı belirlenmiş ancak infalasyon ve oksidatif stres göstergeleri ile endotelial fonksiyonlar arasında herhangi bir değişiklik belirlenmemiştir (23). Knekt et al. (31) yaptıkları çalışmada, naringenin ve hesperetin tüketimi yüksek olan bireylerde serebrovasküler hastalıkların görülme insidansının sırasıyla; %21 ve %20 oranında azaldığını belirlemiştir. Ancak naringenin ve hesperetin alımı yüksek olan bireylerin iskemik kalp hastalıkları mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (31). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, günlük 600 mL portakal suyu tüketiminin plazma hesperetin düzeyleri ile orantılı olarak antioksidan etki gösterdiği ve ROS'da azalma sağladığı aynı zamanda endotel disfonksiyonda azalma ve plazma ApoA-1 konsantrasyonlarında ise düşük bir artış gözlenmiştir (18). Demonty et al. (32), yemek sırasında tüketilen saf hesperidin ve naringin desteklerinin TK ve LDL-k düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir. Bir diğer randomize kontrollü çalışmada ise C vitamininden bağımsız olarak, portakal suyu tüketimiyle alınan flavonoidler ile besin desteği olarak verilen hesperidinin akut olarak kardiyovasküler risk biyogöstergeleri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (33). Morand et al.'un

(34) yaptıkları çalışma da ise, portakal suyu içeriğinde bulunan ya da saf halde verilen turunçgil flavanoidinin (hesperidin), kan lipid parametreleri üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı ancak kan basıncı ve endotel fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olduğu ifade edilmiştir. Turunçgil ve turunçgil flavonoidleri tüketimi ile ilgili yapılan bazı klinik çalışmalarda kardiyovasküler risk parametrelerinde olumlu gelişmeler gözlenirse de (18, 34), her çalışmada bu olumlu etki gözlenmemiştir (32, 33). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statin grubu ilaçlar), LDL-k konsantrasyonunu azaltmak için en etkili, pratik ve çoğunlukla reçete edilen bir ilaç grubudur. Ancak bazı hastalar, statin tedavisi ile önerilen LDL-k düzeylerine ulaşamamaktadır. Aynı zamanda statin grubu ilaçlar kullanan bireylerde miyalji, miyopati, karaciğer hastalıkları ve rabdomiyoliz gibi yan etkiler gözlenebilir. Bergamot, diğer turunçgil meyvelerine kıyasla farklı bioaktif flavonoidler (neohesperidin, naringin, poncirin, neodiosmin ve rhoifolin) içermektedir (12, 35). Bergamot ile ilgili yapılan çalışmalarda, bergamot polifenollerinin kan lipid parametreleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu gözlenmiştir (36-39). Bir çalışmada, LDL-k ve TG düzeyleri yüksek olan bireylerde, bergamot polifenollerinin statin grubu ilacın etkinliğini artırarak serum lipidleri üzerindeki düşürücü etkisini arttırdığı belirlenmiş ve bu etkisinin klinikte istenen kolesterol düzeylerine günlük ilaç dozunu düşürerek ulaşabileceği ifade edilmiştir (37). Mollace et al.'un (38) yaptıkları iki aşamalı çalışmanın, birinci aşamasında, erkek wistar fareler, 4 gruba ayrılarak; 30 gün boyunca 1. grup: standart diyet, 2. grup: hiperkolesterolemik diyet (HKD), 3. grup: HKD + 10 mg/ kg/ gün bergamot polifenollerini içeren gavaj ve 4. grup: HKD + 20 mg/ kg/ gün bergamot polifenollerini içeren gavaj müdahaleleri yapılmıştır. Çalışma sonunda, 3. ve 4. gruptaki hayvanlarda, 2. gruptakilere göre TK, LDL-k ve TG düzeylerinde anlamlı azalma ve HDL-k düzeylerinde ise düşük ancak anlamlı bir artış sağladığı belirlenmiştir. İkinci aşamasında ise çalışmaya dahil edilen bireyler sadece hiperkolesterolemi, sadece hiperlipidemi ile hem hiperlipidemi hem de hiperglisemisi olan bireyler olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve oral olarak 500 mg/

gün, 1000 mg/gün bergamot polifenollerini ve plasebo verilmiştir. Destek verilen gruplarda bergamot polifenollerinin HMG-CoA redüktaz aktivitesini ve reaktif vazodilatasyonu arttırdığı bununla ilişkili olarak kan lipid parametrelerinde anlamlı değişiklikler olduğu gözlenmiştir (38). Deney hayvanlarında Tip 1 diyabet modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada, 50 mg/kg naringin takviyesi yapılan hayvanlarda statin tedavisi uygulananlara benzer olarak hepatik HMG-CoA redüktaz ve Asetil CoA-kolesterol açıl transferaz aktivitelerini azalttığı ve plazma lipid parametrelerini iyileştirdiği belirtilmiştir (40).

Turunçgil ve bergamot flavonoidlerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceleyen bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Epidemiyolojik çalışmalarda, turunçgil meyveleri ya da meyve suyu tüketiminin kardiyovasküler olayları azalttığı belirlenmiştir. Özellikle turunçgil meyvelerinin kalp hastalıklarından koruyucu etkisi içeriğinde bulunan flavonoidlerin alımlarına bağlanmaktadır. Ancak yapılan klinik çalışmaların sonuçlarında tutarsızlık bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda lipid düşürücü etkisi olduğu belirlenmiş olmasına rağmen bu etkinin kullanılan flavonoid metabolitine, dozuna, hasta popülasyonuna ve çalışmanın uzunluğuna bağlı olarak değiştiği ifade edilmiştir. Turunçgil meyvelerinden olan bergamot ve ekstraktları ile yapılan çalışmalarda bergamotun statin grubu ilaçlara benzer etki göstermesi ile kan lipid parametrelerinde olumlu etki göstererek kullanılan ilaç dozlarında ve gözlenen yan etkilerde azalma sağlayabilecek olması ümit vericidir ancak diğer ilaçlar ile potansiyel etkileşimi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu bileşenlerin olumlu terapötik etkilerinden bahsedebilmek için biyoyararlanımın optimize edilmesi, farklı ilaç grupları üzerindeki etkisinin araştırılması ve tek bir turunçgil flavonoidinin ya da kombinasyonlarının etkili dozlarının belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1. Turunçgil flavonoidlerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceleyen bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar

Çalışma türü ve süresi	Örneklem grubu ve özellikleri	Diyetle alm / diyet müdahalesi	Sonuçlar	Kaynaklar
Prospektif kohort Çalışması, ~10 yıl	“İnme’de Coğrafi ve Köken farklılıkların nedenleri – REGARDS” n=20024, (9011 erkek ve 11013 kadın, ≥45 yaş	Toplam flavonoid alımı (>297 mg/gün) Flavanon alımı (>58 mg/gün)	Turunçgil meyveleri ve meyve suları tüketimi iskemik inme riskinde %31 oranında azalma, flavanon alımı ise iskemik inme riskinde %28 oranında azalma sağlamış, toplam flavonoid ile flavonoid alt türlerinin iskemik inme riski ile ilişkisi bulunamamıştır.	(30)
Prospektif kohort Çalışması, 14 yıl	“Hemşireler Sağlık Çalışması” n=69 622 kadın	Toplam flavonoid alımı (>471 mg/gün) Flavanon alımı (>63 mg/gün)	Serebral iskemik riskinde %19 oranında azalma, toplam flavonoid alımları ile inme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.	(7)
Prospektif kohort Çalışması, 30 yıl	n=10054 Finli (5308 erkek ve 4746 kadın)	Flavanon alımı (aglikon formda 4.7-26.8 mg/gün)	Serebrovasküler hastalıkların görülme riskinde %20 oranında azalma, iskemik kalp hastalıkları mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir.	(31)
Randomize kontrollü çapraz çalışma, 4 hafta	n=25, erkek, 50-60 yaş ve LDL-k düzeyleri 130-190 mg/L arasında olan bireyler	Müdahale grubu: 200 mL*günde 3 defa, portakal (sarı) suyu Kontrol grubu: Benzer besin değerlerine sahip fitomikrobese öğesi içermeyen içecek Her iki grup arasındaki süre: 5 hafta	Müdahale grubunda; HDL-k düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadan, ApoA1 seviyelerinde düşük ancak anlamlı bir artış Endotel disfonksiyon göstergeleri olan sICAM, sVCAM-1 ve sE-selektin düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir	(18)
Randomize plasebo kontrollü paralel çalışma, 4 hafta	n=194 (107 erkek, 98 kadın), serum TK düzeyleri 5.0-8.0 mmol/L (193 mg/dL - 308 mg/dL) istenmiştir.	Grup 1: Kontrol (Selüloz) Grup 2: 800 mg/gün hesperidin Grup 3: 500 mg/gün naringin Grupların hepsi belirtilen destekleri 4 kapsül/gün olacak şekilde tüketmişlerdir.	4 haftalık müdahale öncesi dönem, katılımcıların hesperidin ve naringin kaynaklarını tüketmemeleri istenmiştir.	(32)
Randomize plasebo kontrollü çapraz çalışma, 5 saat (akut etki)	n=16, erkek, 51-69 yaş, son 10 yıldır %10-20 oranında kardiyovasküler hastalık riski bulunan bireyler	Grup 1: Portakal suyu (320 mg hesperidin ve 48 mg naringin) Grup 2: Hesperidin desteği (320 mg hesperidin ve 16 mg naringin) Kontrol grubu: Şeker ve C vitamini içeriği benzer olan kontrol içeceği	Kardiyovasküler risk biyogöstergelerinde herhangi bir farklılık belirlenmemiştir.	(33)
Randomize kontrollü çapraz çalışma, 12 hafta	n=24 sağlıklı, hafif kilolu erkek, yaş: 50-65 yaş arası	Grup 1: 500 mL portakal suyu (içeriği: 292 mg hesperidin ve 47.5 mg naringin) Grup 2: 500 mL kontrol içeceği + hesperidin (portakal flavonoid kompleksi 144.8 mg hesperidin/100g) Grup 3: 500 mL kontrol içeceği + plasebo (146 mg nişasta/kapsül)	Çalışma sonunda gruplar arasında plazma TK, LDL-k, HDL-k ve TG arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.	(34)

TK: Total kolesterol, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, TG: Trigliserit, HK: Hiperkolesterolemi, ApoA1: Apolipoprotein A1, ICAM: İntraselüler adezyon moleküllü, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon moleküllü-1, E-selektin: Endotelial lökosit adezyon moleküllü

Tablo 1 (Devamı). Turunçgil flavonoidlerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceleyen bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar

Klinik çalışma, 4 ay	n=107 (64 erkek, 43 kadın), metabolik sendromu ve Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler	Müdahale grubu: Bergamot polifenollerini içeren kapsül (0.37 mg/g neoriyositrin, 0.52 mg/g naringin ve 0.31 mg/g neohesperidin ve 50 mg askorbik asit, toplam 650 mg, günde 2 kez) Kontrol grubu: 1000 mg maltodekstrin ve 50 mg askorbik asit	Günde 2 kez bergamot kapsülü alan bireylerde serum LDL-k, ve TG düzeylerinde anlamlı azalma, HDL-k düzeylerinde ise anlamlı artış sağladığı bildirilmiştir.	(36)
Prospektif, plasebo kontrollü klinik çalışma, 30 gün	n=77, LDL ve TG düzeyleri yüksek olan hastalar	Grup 1: Oral statin grubu ilaç (10 mg/gün) Grup 2: Oral statin grubu ilaç (20 mg/gün) Grup 3: Oral bergamot polifenollerini içeren kapsül (1000 mg/gün, içeriği = 0.37 mg/g neoriyositrin, 0.52mg/g naringin ve 0.31 mg/g neohesperidin ve 50 mg askorbik asit) Grup 4: Oral bergamot polifenollerini içeren kapsül (1000 mg/gün; içeriği = 0.37 mg/g neoriyositrin, 0.52 mg/g naringin ve 0.31 mg/g neohesperidin ve 50 mg askorbik asit) + statin grubu ilaç (10 mg/gün) Kontrol grubu: Plasebo (1000 mg maltodekstrin ve 50 mg askorbik asit)	Statin grubu ilacın her iki dozu ve bergamot polifenollerini içeren kapsül alan bireylerde TK, LDL-k, idrarla mevolanat atım düzeyleri ve LDL-k/HDL-k oranında azalma, Bergamot polifenollerini içeren kapsül ile statin grubu ilaç alan bireylerde, bergamot polifenollerinin alımının statin grubu ilaçların serum lipidleri üzerindeki etkisini arttırdığı bildirilmiştir.	(37)
Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma, 30 gün	n=237 (erkek, kadın), hiperlisemisi olan ya da olmayan hiperlipidemik hastalar	Grup A : 104 HK'lı birey, LDL-k düzeyi \geq 130 mg/dl) Grup B : 42 hiperlipidemili birey (HK ve hipertrigliseridemi) Grup C: 59 karışık hiperlipidemili ve hiperlisemili birey (hiperglisemi \geq 110mg/dl) Her üç grup üç alt gruba ayrılmıştır. A1, B1 ve C1 grupları: Oral olarak 500 mg/gün Bergamot polifenollerini içeren kapsül A2, B2 ve C2 grupları: Oral olarak 1000 mg/gün Bergamot polifenollerini içeren kapsül A3, B3 ve C3 grupları ise: Plasebo Grup D: Serum kreatinin-fosfo kinaz düzeylerinin arttığı ve kas ağrıları nedeniyle statin kullanımını bırakmış olan hastalar – 60 gün arınıma periyodundan sonra 1600 kkal/gün diyet ile 1500 mg/gün Bergamot polifenollerini içeren kapsül	Grup A1, Grup B1 ve Grup C1 ya da Grup A2, Grup B2 ve Grup C2'de olan hastalarda TK, LDL-k düzeylerinde anlamlı azalma, HDL-k düzeylerinde ise anlamlı artış belirlenmiş, Grup A3, Grup B3 ve Grup C3'te olan hastalarda ise kolesterol düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Grup D'de olan hastalarda ise, 1500 mg/gün bergamot polifenollerini içeren kapsül alımı, 32 hastadan 30'unda etkili olmuş ve TK'da ortalama %25, LDL-k üzerinde ise ortalama %28 oranında azalma gözlenmiştir.	(38)
Prospektif Çalışma, 6 ay	n=80 (42 erkek, 38 kadın), yaş= 55±13 yıl, orta derecede HK olan bireyler (LDL-k: 160-190 mg/dL)	Bergamot türevi ekstrakt (içeriği; 24 mg neoriyositrin, 70.5 mg neohesperidin, 5.5 mg naringin, toplam 150 mg flavonoid)	TK, trigliserid, LDL-k düzeylerinde sırasıyla; %12, %17 ve %20 azalma, HDL-k düzeyinde ise %8 artış sağladığı, karotid intima-media tabakası kalınlığında ise %25 azalma sağladığı belirlenmiştir.	(39)

TK: Total kolesterol, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, TG: Trigliserit, HK: Hiperkolesterolemi, APOA1: Apolipoprotein A1, ICAM: İntrasetitler adezyon molekülü, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1, E-selektin: Endoteyal lökosit adezyon molekülü

Çıkar çatışması • Conflict of interest: *Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

- Mulvihill EE, Burke AC, Huff MW. Citrus flavonoids as regulators of lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:275-99.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:e47.
- Ferreira RdQ, Greco SJ, Delarmelina M, Weber KC. Electrochemical quantification of the structure/antioxidant activity relationship of flavonoids. *Electrochim Acta.* 2015;163:161-6.
- Assini JM, Mulvihill EE, Huff MW. Citrus flavonoids and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(1):34-40.
- Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011. Report No.: 9244564378.
- Testai L, Calderone V. Nutraceutical Value of Citrus Flavanones and Their Implications in Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2017;9(5):502.
- Cassidy A, Rimm EB, O'Reilly ÉJ, Logroscino G, Kay C, Chiuve SE, et al. Dietary Flavonoids and Risk of Stroke in Women. *Stroke.* 2012;43(4):946-51.
- Chanet A, Milenkovic D, Manach C, Mazur A, Morand C. Citrus flavanones: what is their role in cardiovascular protection? *J Agric Food Chem.* 2012;60(36):8809-22.
- Yamada T, Hayasaka S, Shibata Y, Ojima T, Saegusa T, Gotoh T, et al. Frequency of Citrus Fruit Intake Is Associated With the Incidence of Cardiovascular Disease: The Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol.* 2011;21(3):169-75.
- Mulvihill E, Huff M. Citrus flavonoids and the prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2012;12(2):84-91.
- Peterson JJ, Dwyer JT, Beecher GR, Bhagwat SA, Gebhardt SE, Haytowitz DB, et al. Flavanones in oranges, tangerines (mandarins), tangors, and tangelos: a compilation and review of the data from the analytical literature. *J Food Compost Anal.* 2006;19:S66-S73.
- Cappello A, Dolce V, Iacopetta D, Martello M, Fiorillo M, Curcio R, et al. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) flavonoids and their potential benefits in human hyperlipidemia and atherosclerosis: An overview. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(8):619-29.
- Nogata Y, Sakamoto K, Shiratsuchi H, Ishii T, YANO M, Ohta H. Flavonoid composition of fruit tissues of citrus species. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(1):178-92.
- Chun OK, Chung SJ, Song WO. Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of US adults. *J Nutr.* 2007;137(5):1244-52.
- Sun Y, Qiao L, Shen Y, Jiang P, Chen J, Ye X. Phytochemical profile and antioxidant activity of physiological drop of citrus fruits. *J Food Sci.* 2013;78(1).
- Kanaze F, Bounartzi M, Georgarakis M, Niopas I. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(4):472-7.
- Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, Lee MK, Kim HO, Park EJ, et al. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr ESPEN.* 2003;22(6):561-8.
- Constans J, Bennetau-Pelissero C, Martin JF, Rock E, Mazur A, Bedel A, et al. Marked antioxidant effect of orange juice intake and its phytochemicals in a preliminary randomized cross-over trial on mild hypercholesterolemic men. *Clin Nutr.* 2015;34(6):1093-100.
- Khan MK, Zill EH, Dangles O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *J Food Compost Anal.* 2014;33(1):85-104.
- Miceli N, Mondello MR, Monforte MT, Sdrafkakis V, Dugo P, Crupi ML, et al. Hypolipidemic effects of Citrus bergamia Risso et Poiteau juice in rats fed a hypercholesterolemic diet. *J Agric Food Chem.* 2007;55(26):10671-7.
- Di Donna L, Iacopetta D, Cappello AR, Gallucci G, Martello E, Fiorillo M, et al. Hypocholesterolaemic activity of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl flavanones enriched fraction from bergamot fruit (*Citrus bergamia*): "In vivo" studies. *J Funct Foods.* 2014;7:558-68.
- Di Donna L, De Luca G, Mazzotti F, Napoli A, Salerno R, Taverna D, et al. Statin-like principles of bergamot fruit (*Citrus bergamia*): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides. *J Nat Prod (Gorakhpur).* 2009;72(7):1352-4.
- Habauzit V, Verny M-A, Milenkovic D, Barber-Chamoux N, Mazur A, Dubray C, et al. Flavanones protect from arterial stiffness in postmenopausal women consuming grapefruit juice for 6 mo: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):66-74.
- Benavente-García O, Castillo J. Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-inflammatory Activity. *J Agric Food Chem.* 2008;56(15):6185-205.
- Landberg R, Sun Q, Rimm EB, Cassidy A, Scalbert A, Mantzoros CS, et al. Selected Dietary Flavonoids Are Associated with Markers of Inflammation and

- Endothelial Dysfunction in U.S. Women. *J Nutr*. 2011;141(4):618-25.
26. Ferlazzo N, Cirmi S, Calapai G, Ventura-Spagnolo E, Gangemi S, Navarra M. Anti-Inflammatory Activity of Citrus bergamia Derivatives: Where Do We Stand? *Molecules*. 2016;21(10):1273.
 27. Risitano R, Currò M, Cirmi S, Ferlazzo N, Campiglia P, Caccamo D, et al. Flavonoid Fraction of Bergamot Juice Reduces LPS-Induced Inflammatory Response through SIRT1-Mediated NF- κ B Inhibition in THP-1 Monocytes. *PLoS One*. 2014;9(9):e107431.
 28. Gliozzi M, Walker R, Mollace V. Bergamot polyphenols: pleiotropic players in the treatment of metabolic syndrome. *J Metab Syndr*. 2014;3(2):143.
 29. Tripoli E, Guardia ML, Giammanco S, Majo DD, Giammanco M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chem*. 2007;104(2):466-79.
 30. Goetz ME, Judd SE, Hartman TJ, McClellan W, Anderson A, Vaccarino V. Flavanone Intake Is Inversely Associated with Risk of Incident Ischemic Stroke in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Nutr*. 2016;146(11):2233-43.
 31. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):560-8.
 32. Demonty I, Lin Y, Zebregs YE, Vermeer MA, van der Knaap HC, Jäkel M, et al. The citrus flavonoids hesperidin and naringin do not affect serum cholesterol in moderately hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2010;140(9):1615-20.
 33. Schär MY, Curtis PJ, Hazim S, Ostertag LM, Kay CD, Potter JF, et al. Orange juice-derived flavanone and phenolic metabolites do not acutely affect cardiovascular risk biomarkers: a randomized, placebo-controlled, crossover trial in men at moderate risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(5):931-8.
 34. Morand C, Dubray C, Milenkovic D, Lioger D, Martin JF, Scalbert A, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2010;93(1):73-80.
 35. Janda E, Lascalea A, Martino C, Ragusa S, Nucera S, Walker R, et al. Molecular mechanisms of lipid- and glucose-lowering activities of bergamot flavonoids. *PharmaNutrition*. 2016;4:S8-S18.
 36. Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, Palma E, Muscoli C, Vitale C, et al. The effect of bergamot-derived polyphenolic fraction on ldl small dense particles and non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Adv Biol Chem*. 2014;4(02):129.
 37. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):140-5.
 38. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: From animal models to human studies. *Fitoterapia*. 2011;82(3):309-16.
 39. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol*. 2016;6(299).
 40. Xulu S, Owira PMO. Naringin ameliorates atherogenic dyslipidemia but not hyperglycemia in rats with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59(2):133-41.