

## FLAVONOİDLER ve SAĞLIK

Dr. Sibel KARAKAYA\*, Yrd. Doç. Dr. Sedef Nehir EL\*

### ÖZET

Bitkilerdeki sarı, mavi ve kırmızı renkli pigmentlerin başlıca kaynağı olan flavonoidler; meyve ve sebzeler, çay ve şarap gibi içeceklerde doğal olarak bulunan 2-fenil-benzo- $\alpha$ -piron yapısında polifenolik bileşiklerdir. Sebzelerde en çok bulunan flavonoidlerin kuersetin ve kaemferol, meyvelerde ise kuersetin olduğu bildirilmiştir. Özellikle meyve sebze tüketimi ile kanser ve kalp hastalıkları arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya çıkaran araştırmalarda, meyve ve sebzelerdeki bu koruyucu öğelerden birinin, besin ögesi özelliği taşımayan flavonoidler olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda flavonoidler ve sağlık üzerine yapılan araştırmaların yoğunluk kazanması nedeniyle, bu derlemede flavonoidler, biyolojik etkileri, kanser ve kalp hastalıkları üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara yer verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Flavonoidler, sağlık, kanser, meyveler, sebzeler, koroner kalp hastalıkları

### ABSTRACT: Flavonoids and Health

Flavonoids are major sources of red, blue and yellow pigments in the plant kingdom. They are polyphenolic compounds naturally present in vegetables, fruits and beverages such as tea and wine. It has been reported that the major flavonoids in vegetables are quercetin, followed by kaempferol and quercetin in fruits. In recent years, evidence from epidemiological and other studies have suggested that there is an inverse relationship between fruit and vegetable consumption and coronary heart disease and cancer. It is appeared to be that one of the protective non-nutritional compound in vegetables and fruits are flavonoids. Therefore in this study, flavonoids, biological effects of flavonoids and health effects of flavonoids on coronary heart disease and cancer are reviewed.

**Key Words:** Flavonoids, health, cancer, fruits, vegetables, coronary heart disease

### GİRİŞ

Günümüzde, 1970' li yıllarda başlatılan epidemiyolo-

jik çalışmaların sonuçları alınmaya başlanmış ve bu sonuçlar özellikle meyve, sebze tüketimi ile kalp hastalıkları ve çeşitli kanserlerin oluşumu arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Meyve ve sebzelerdeki bu koruyucu öğeler; çeşitli vitaminler, karotenler ve kalsiyum gibi besin ögesi özelliğine sahip olmakla birlikte, büyük bir çoğunluğu besin ögesi özelliği taşımamaktadır. Bunlar arasında flavonoidler, polifenoller, monoterpenler, klorofil, diyet lifi, alifatik sülfidler, aromatik izotiyosiyanatlar, ditiolionlar, fitik asit sayılabilir (1,2).

Gıdaların bu bileşenleri ile bazı hastalıklar arasındaki ilişki yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu makalede, bitkisel gıdalarda bulunan flavonoidlerin sağlık üzerine olumlu etkilerinin araştırıldığı çalışmalar derlenmiştir.

### FLAVONOİDLER

Bitkilerdeki sarı, mavi ve kırmızı renkli pigmentlerin başlıca kaynağı olan flavonoidler; meyve ve sebzeler, çay ve şarap gibi içeceklerde doğal olarak bulunan 2-fenil-benzo- $\alpha$ -piron yapısında polifenolik bileşiklerdir (2,3,4). Temel yapılarında benzen ve heterosiklik halka bulunan bu yapıya bağlanan moleküller (H, OH) ile farklı isimler alırlar. Flavonoid yapısındaki bu bileşikler; antosiyaninler flavonoller, flavonlar, kateşinler, flavanonlar ve izoflavonoidler olarak gruplandırılabilir (Tablo 1). Günümüzde gıdalarda doğal olarak bulunan 4000' den fazla flavonoid tanımlanabilmiştir. Bunlar arasında kuersetin, kaemferol, mirisetin, apigenin, luteolin sayılabilir (2).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada 5898 kişinin iki günlük diyet kayıtlarından, genel olarak 28 çeşit sebze ve 9 çeşit meyve tüketildiği belirlenmiş ve bunların flavonoid içerikleri araştırılmıştır (5). Tüketilen sebzelerde en fazla bulunan flavonoidin kuersetin olduğu ve bunu kaemferolün izlediği belirlenmiştir. En fazla kuersetin içeren gıdanın soğan (347 mg/kg), kaemferol içeren gıdanın ise kale (*Brassica oleracea* L. cv., 211 mg/kg) olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Mirisetin sadece taze fasulyede (*Visia faba* L., 26

\* E.Ü. Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği,  
Beslenme Bilim Dalı

**Tablo 1. Flavonoid Yapısındaki Bileşiklerin Bulunduğu Gıdalar (2).**

Flavonoid Yapısındaki Bileşikler	Başlıca Kaynakları	Örnek Gıdalar
Flavonlar	Otlar (herbs)	Maydonoz, Kekik
Flavonoller	Sebzeler	Soğan, Brokoli
	Meyveler	Elma, Vişne, Böğürtlen
	İçecekler	Çay, Kırmızı şarap
Flavanonlar	Meyveler	Narenciye meyveleri
Kateşinler	Meyveler	Elma
	İçecekler	Çay
Antosiyaninler	Meyveler	Vişne, Üzüm
İzoflavonlar	Sebzeler	Soya fasulyesi, Kurubaklagiller

**Tablo 2. Holanda'da Tüketilen Bazı Meyve ve Sebzelerin Flavonoid İçerikleri (5).**

Meyve ve sebzeler	Kuersetin (mg/kg)	Kaemferol (mg/kg)
Soğan ( <i>Allium cepa</i> L.)	347	<2
Kale ( <i>Brassica oleracea</i> L. cv.)	110	211
Brokoli ( <i>Brassica oleracea</i> L. cv. <i>Italica</i> L.)	30	72
Fransız fasulyesi ( <i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	39	<12
İnce taze fasulye ( <i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	29	<2
Pırasa ( <i>Allium parrum</i> L.)	<1	30
Turp ( <i>Brassica campestris</i> L.)	7.3	48
Çilek	8.6	12
Elma	36	<2
Kayısı	25	<2
Armut	6.4	<2
Şeftali	<1	<2
Siyah ve Beyaz üzüm	15	<2

mg/kg), luteolin kırmızı biberde (*Capsicum annuum* L., 11mg/kg), apigenin ise sadece kerevizde (108 mg/kg) saptanmıştır. Brokoli, kale, kırmızı lahana ve turp hariç diğer turpgillerde bu flavonoidlerin hiçbiri saptanmamıştır (5).

Çilek, siyah ve beyaz üzüm dışındaki meyvelerde sadece kuersetin, çilekte kuersetin ve kaemferol, siyah ve beyaz üzümde kuersetin ve mirisetin (4.5 mg/kg) saptanmıştır. Araştırmacılar genel olarak işlem görmüş gıdalardaki flavonoid miktarının, işlem görmemiş gıdalara göre %50 daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (5).

1993 yılında yapılan bir çalışmada çay, şarap ve meyve sularının flavonoid içerikleri araştırılmış, beyaz şaraplarda kuersetin ve mirisetin saptanmazken, kırmızı şaraplarda kuersetin (4-16mg/L) ve mirisetin (7-9mg/L) saptanmıştır (6). En fazla kuersetin içeren meyve suyunun domates suyu (13mg/L) olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Demleme yöntemiyle elde edilen çayların; 10-23 mg/L kuersetin, 6.3-16 mg/L kaemferol, 1.7-12mg/L mirisetin, poşet çayların ise; 17-25mg/L kuersetin, 13-17mg/L kaemferol ve yaklaşık 3mg/L mirisetin içerdikleri saptanmıştır. Flavonoid verimi üzerine demleme süresi, çay yapraklarını öğütme ve fermen-

**Tablo 3. Bazı Meyve Suları ve İçeceklerin Flavonoid İçerikleri (6).**

Meyve Suları ve İçecekler	Kuersetin (mg/L)	Mirisetin (mg/L)
Çay (poşet ve demlenmiş)	10-25	1.7-12
Kırmızı Şarap	4-16	7-9
Elma suyu	2.5	<0.5
Üzüm suyu	4.4	6.2
Domates suyu (ticari bileşim)	13	<0.5
Greyfurt suyu (taze)	4.9	<0.5
Limon suyu (taze)	7.4	<0.5
Portakal suyu (taze)	3.4	<0.5
Portakal suyu (ticari bileşim)	5.7	<0.5
Bira	<0.5	<0.5
Çikolatalı süt	1.3	<0.5
Kahve	<0.5	<0.5

tasyonun etkileri araştırılmış ve demleme süresinin 5 dakikadan 10 dakikaya çıkarılmasının flavonoid içeriğinde artışa neden olduğu, ancak 10 dakikanın üzerindeki demleme sürelerinin daha fazla artışa neden olmadığı saptanmıştır. Çay yapraklarının öğütülmesi ile kuersetin miktarı %40 artmıştır. Yeşil ve siyah çayların flavonoid içeriklerinin benzer olduğu, ancak yeşil çayın mirisetin içeriğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yarı fermente bir çay olan ve Japonya'da sık tüketilen oolong çayının flavonoid içeriğinin ise siyah çaya göre daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Taze çay yapraklarının fermentasyonu ile elde edilen ve Çin çayı olan Pu'er çayının, toplam flavonoid içeriğinin 64-126g/kg olduğu ve bu flavonoidlerin tearubigin, epikateşin gallat, epikateşin ve teogallin olduğu belirlenmiştir (7).

### FLAVONOİDLERİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

İlk olarak 1936 yılında Rusznyak ve Szent-Györgyi tarafından bulunan iki flavanon karışımına önceleri P vitamini adı verilmiş ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu bileşiğin özelliklerinin vitamin tanımına uymadığı saptanmıştır (4). Sonraları flavonoidler olarak tanımlanan bu bileşiklerin, memelilerde bulunan çeşitli enzim sistemlerinin inhibisyonunu ya da aktivitelerinin artırılmasını sağladıkları belirlenmiştir. Flavonoidler vücutta emildikten sonra karaciğerde konjuge edilerek glukoronidler ya da sülfat konjugatları oluşturulmakta daha sonra metabolitlerine parçalanmakta ya da idrar ve safra ile vücuttan atılmaktadırlar (4). Absorbe edilen flavonoidlerin bir çoğu fenolik bileşiklere parçalanır. Günümüzde flavonoidlerin biyolojik ve farmakolojik özelliklere sa-

hip oldukları bilinmektedir. Rutin ve hesperetin kılcal damar çatlamaları ve kanamalarını tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Kuersetin ve rutin serum trigliserit düzeyini azaltabilmekte ve antitrombotik etki gösterebilmektedir. Bazı flavonoidler antiallerjik, antiinflamatuvar ve antikarsinojenik etkilere sahiptir. Bu etkinin lipoksigenaz ve siklooksigenaz enzimlerinin inhibisyonuyla gerçekleştiği düşünülmektedir (2,4).

Flavonoidlerin en önemli biyolojik özellikleri, antioksidan olarak görev yapmalarıdır. Oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu; aterosklerozis, kanser ve kronik inflamasyon gibi hastalıkların en önemli etkenleridir. Flavonoidlerin bir çoğu lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin [HO., O<sub>2</sub>·, O<sub>2</sub>, Fe(OH)<sub>3</sub>] ve lipid peroksi radikallerinin oluşumunu engeller. Yapısındaki bazı gruplar flavonoid radikallerinin stabilitesini ve böylece antioksidan kapasitesini artırabilmektedir. Flavonoidler bunların dışında metal iyonlarını bağlayarak lipidlerin oksidasyonunu önleyebilir ve serbest radikallerin oluşmasında görev yapan enzim sistemlerini inhibe edebilir (2,4,8-10).

Bitkilerden özellikle çaydan elde edilen flavonoidlerin LDL (düşük dansiteli lipoproteinler) ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoproteinler) üzerine antioksidan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada inhibisyon konsantrasyonu (IC<sub>50</sub>) LDL ve VLDL oksidasyonunun %50 inhibisyonu için gereken antioksidan konsantrasyonu (mikromol) olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle IC<sub>50</sub> değeri düşük olan bileşiklerin aterojenik etkinin önlenmesinde etkili olacakları belirtilmiştir. Çalışmada flavonoidlerin ve fenollerin antioksi-

**Tablo 4. Vitaminler, Flavonoidler ve Fenollerin Antioksidan Etkileri (11).**

Bileşik	IC <sub>50</sub> (µm)
<b>Sentetik Antioksidanlar:</b>	
Bütillendirilmiş Hidroksi Anizol (BHA)	0.181
Bütillendirilmiş Hidroksi Toluen (BHT)	0.270
<b>Doğal Antioksidanlar (vitaminler):</b>	
Askorbik asit	1.450
α-tokoferol	2.400
β-karoten	4.300
<b>Flavonoidler ve Fenoller:</b>	
Genistein (izoflavon)	14.300
Apigenin (flavon)	>16
Hesperetin (flavanon)	3.660
Hesperidin (flavanon)	>16
Naringenin (flavanon)	>16
Kuersetin (flavonol)	0.224
Mirisetin (flavonol)	0.477
Rutin (flavonol)	0.512
Kaemferol (flavonol)	1.820
Epigallokateşin-3-gallat (flavanol)	0.075
Epigallokateşin (flavanol)	0.097
Epikateşin-3-gallat	0.142
Kateşin (flavanol)	0.187
Siyannidin klorit (antosiyenin)	0.212
Üzüm ekstraktı (antosiyenin)	0.951
Tannik asit (fenolik asitler)	0.152
Kafeik asit (fenolik asitler)	0.241
Gallik asit (fenolik asitler)	1.250
Ellajik asit (fenolik asitler)	2.500
Kumarik asit	>16
Resveratrol (misel yapısında fenol)	0.332
Gosipol (misel yapısında fenol)	0.572
Slimarin (misel yapısında fenol)	0.853

dan etkileri, antioksidan etkileri kanıtlanmış askorbik asit, α-tokoferol ve β-karoten ile kıyaslanmıştır (11) (Tablo 4).

Çalışmalarda flavonların ve narenciye meyvelerinde bulunan flavanonların zayıf, genellikle çiçekler, yapraklar ve meyvelerde bulunan flavonollerin ise kuvvetli antioksidatif aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Fenolik asitler ve antosiyeninlerin oldukça kuvvetli, çaydan elde edilen kateşinlerin ise çok kuvvetli antioksidatif aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (11,12).

## FLAVONOİDLERİN SAĞLIK ÜZERİNE OLUMLU ETKİLERİ

### Kalp Hastalıkları

Günümüzde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) aterosklerozisin etkeni olduğu kabul edilmektedir. Hayvan deneyleri ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları diyet ile C vitamini, E vitamini ve β-karoten gibi antioksidan bileşenlerin alımının artırılmasının kalp hastalıkları üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (11,13-16).

Hollanda'da yakın zamanda tamamlanan iki epidemiyolojik çalışmanın sonuçları alınmıştır. Bunlardan ilki, 1960 yılında yaşları 40-59 arasında değişen, Zutphen'de yaşayan erkeklerde başlatılmış ve 1985 yılında veriler değerlendirilmiştir. Sonuç olarak flavonoid alımı ile koroner kalp hastalıklarından ölüm riski arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (3). Zutphen'de yaşayan yaşları 50-69 arasında değişen 552 erkek üzerinde yapılan ikinci çalışmada, 42 erkte kalp krizi vakası tespit edilmiş ve diyetle alınan flavonoidlerden özellikle kuersetin ile kalp krizi insidansı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (17). Her iki çalışmada da Hollanda'da flavonoid alımının en önemli kaynaklarının sanıldığı gibi meyve ve sebzeler değil çay olduğu (toplam flavonoid alımının %61-70'i) belirlenmiştir. Zutphen'de yapılan bu çalışmada günde ortalama 26mg flavonoid tüketildiği saptanmış ve toplam flavonoid alımının %84'ü çay, soğan ve elmadan sağlanmıştır. Araştırmacılar, diğer kültürlerde örneğin Akdeniz ülkelerinde 10-20mg/L kuersetin ve mirisetin içeren kırmızı şarabın flavonoidler için önemli bir kaynak olabileceğini belirtmişlerdir (3). Flavonoidlerin önerilen tüketim miktarlarıyla ilgili veriler bulunmamakla birlikte, Hollanda'da günde ortalama 23 mg düzeyinde tüketildikleri ve bu değerlerin 80 µm kateşine ya da 12 ml kırmızı şarap tüketimine eşdeğer olduğu belirtilmiştir (18). Finlandiya'da yaşları 30-69 arasında değişen 5133 erkek ve kadında yapılan çalışmada da toplam flavonoid alımıyla koroner kalp hastalıklarından ölüm riski arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bu ülkede diyetteki flavonoid kaynaklarının soğan ve elma olduğu saptanmıştır (19). Yedi ülkede ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda da benzer olarak koroner kalp hastalıkları ve flavonoid tüketimi arasında negatif ilişki belirlenmiştir (20,21). Ancak koroner kalp hastası olan 4814 erkek arasında yapılan çalışmada flavonol ve flavon tüketimi ile koroner kalp hastalıklarından ölüm riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (21).

Kalp vücudumuzda serbest radikallerin yarattığı oksidatif hasarlara karşı en duyarlı organımızdır. Bu nedenle araştırmacılar, diyetle güçlü antioksidan etkilere sahip flavonoidler, karotenoidler, C vitamini, E vitamini ve  $\beta$ -karoten bulunmasının serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasar riskini azaltarak kardiyovaskular sistemi koruyucu etki göstereceğini belirtmişlerdir (22).

## Kanser

Kanser ile beslenme arasındaki ilişki, günümüzde ulusal ve uluslararası düzeyde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmektedir. Bu çalışmaların sonuçları, çevre koşulları ve genetik gibi faktörler gözardı edildiğinde, diyet ile kanser oluşumu arasında kuvvetli ilişki ve kansere bağlı ölümlerin %35'inde diyetin önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar bitkisel gıdalarla özellikle meyve ve sebze tüketimiyle kanser oluşumu arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (23).

Son yıllarda in vitro yöntemlerle yapılan çalışmalarda siyah ve özellikle yeşil çayın antimutajenik ve antikarsinojenik etkiye sahip olduğu ve bu etkinin; kateşinlerden ve kuersetin, mirisetin, kaemferol gibi flavonoidlerden kaynaklandığı belirtilmiştir (1,24,25). Yugoslavya, Arnavutluk, Yunanistan, Fransa, İtalya, İngiltere, Portekiz ve İspanya'da baharat olarak, Türkiye'de daha çok çay şeklinde tüketilen ve %1-3 flavonoid içeren adaçayının etil asetat ekstraktının indirekt mutajanlar üzerinde antimutajenik etkiye sahip olduğu ve bu etkiden sorumlu bileşenin flavonoid yapısındaki luteolin olduğu belirlenmiştir (26,27). Ayrıca adaçayının direkt mutajen olan sodyum azidin mutajenik aktivitesini ortalama %40 azalttığı saptanmıştır (28). Narenciye meyvelerindeki flavonoidlerden özellikle tangeretin ve nobiletinin kanserin önlenmesinde oldukça etkili oldukları belirtilmiştir (29). Kuersetin ve kateşin gibi flavonoidlerin birçok mutajenik bileşik üzerinde antimutajenik aktiviteleri saptanmakla birlikte (1,24,25,30) yapılan bir çalışmada, nitrozasyon reaksiyonlarında oldukça kuvvetli nitrozlayıcı mutajen de olabilecekleri gösterilmiştir. Nitrozasyon reaksiyonları ile mutajenik etki gösteren nitrozaminler ve nitrozamidler oluşmaktadır (28,31).

Model sistemlerde yapılan çalışmalarda glisin/glucoz/kreatin sisteminin ısıtılması ile oluşan heterosiklik aromatik yapıdaki mutajenler üzerine flavonun inhibitör etkisi olduğu saptanmıştır. Antimutajenik etkinin, prekarsinojenlerin karsinojenlere dönüşümünü sağlayan metabolik aktivasyon yolunun inhibisyonuyla sağlandığı düşünülmektedir. Bu tip hetero-

siklik aromatik yapıdaki mutajenlerin et ve et ürünlerine ısısal işlem uygulanması sonucu meydana geldiği ve evlerde etin patates, havuç gibi flavonoid içeren bitkisel gıdalarla birlikte pişirilmesinin bu tip mutajenlerin oluşumunu azaltacağı bildirilmiştir (32).

Flavonoidler ve kanser arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla in vivo yöntemlerle yapılan çalışmaların sonuçları da flavonoidler ve çeşitli kanserlerin oluşumu arasındaki negatif ilişkiyi ortaya koymuştur. Dokuz flavonoidin asetaminofen oksidasyonu ve sitokrom p-450 enzim aktiviteleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; sıçan karaciğer mikrozomlarında asetaminofen oksidasyonunun tangeretin ve flavon ile 2-4 kat arttığı, mirisetin ya da kuersetinle %65 inhibe edildiği oysa yüksek düzeyde p-450 3A4 aktivitesine sahip insan karaciğer mikrozomlarındaki asetaminofen oksidasyonunun tangeretin, mobiletin ve flavon ile 1.6-3 kat arttığı, mirisetin ya da kuersetin ile %40-60 düzeyinde inhibe edildiği saptanmıştır. İnsandan elde edilen p-450 1A2 aktivitesine sahip hücrelerde ise asetaminofen oksidasyonu flavon ya da kuersetin ile tamamen inhibe edilmiştir (33). Farelerde kimyasal karsinojenle oluşturulan fibrosarkoma insidansı üzerine diyetin kateşin, luteolin, rutin ve kuersetin ile zenginleştirilmesinin etkileri araştırılmıştır (34). Karsinojenle 7 haftada %100 tümör insidansı saptanırken, kuersetin ve luteolin içeren diyet ile tümör 9 haftada oluşmuş ve tümör insidansı sırasıyla %52 ve %60 olarak saptanmıştır. Diyetle rutin ve kateşin bulunması tümör insidansını etkilememiştir (34). He La ve Raji lenfoma hücrelerinin gelişimi üzerine flavonoid aglikonlarının glikozitlerine göre daha etkili olduğu ve bu etkiden flavonoid molekülünün 2. ve 3. karbonları arasındaki çift bağın sorumlu olduğu belirtilmiştir (35). Azoksi metanol ile kolonik neoplasia oluşturulan ve %2 kuersetin ve %4 rutin içeren diyetle beslenen farelerde aşırı hücre çoğalmasının durdurulduğu, %2 kuersetinle beslenen farelerde tümör insidansının azaldığı oysa %4 rutinle beslenen farelerde sadece inhibisyon eğilimi olduğu saptanmıştır. %2 kuersetin ve %4 rutin ile besleme tümör gelişimini durdurmuştur (36). Yapılan çalışmalardan görüldüğü gibi, farklı hücrelerde farklı kimyasal karsinojen ile oluşturulan karsinojenite üzerine flavonoidlerin etkileri farklı olabilmektedir.

1995 yılında yayınlanan bir çalışmada koroner kalp hastalıkları ile flavonoid tüketimi arasında negatif bir ilişki olduğu ancak flavonoid tüketiminin kansere bağlı ölümler üzerindeki etkisinin önemli olmadığı belirtilmiştir (20). Henüz kanser ile flavonoid tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik çok fazla epidemiyolojik çalışma bulunmamakla birlikte, in

vitro ve in vivo çalışmaların sonuçları flavonoidlerin antimutajenik ya da antikarsinojenik etkisinin, mutajenik ya da karsinojenik bileşiklere ve flavonoidlerin çeşidine göre değiştiğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Stavric B. Antimutagens and carcinogens in foods, *Food Chem Toxicol* 32 (1): 79-90, 1994.
2. Hollman PCH, Hertog MGL, Katan MB. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem* 57 (1):43-46, 1996.
3. Hertog MGL, Hollman PCH, Van de Putte B. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines and fruit juices. *J Agr Food Chem* 41:1242-1246, 1993.
4. Briviba K, Sies H. Nonenzymatic antioxidant defense systems. In *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*. Frei B. (ed), Academic Press, New York, 107-128, 1994.
5. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agr Food Chem* 40: 2379-2383, 1992.
6. Hertog MGL, Feskens EJM, Hillman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342 (23): 1007-1011, 1993.
7. Shao W, Powell C, Clifford MN. The analysis by HPLC of green, black and Pu'er teas produced in Yunnan. *J Sci Food Agr* 69: 535-540, 1995.
8. Husain SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids. *Phytochemistry* 26 (9): 2489-2491, 1987.
9. Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 37 (5): 837-841, 1988.
10. Whitehead TP, Tharpe GHG, Maxwell SR. Enhanced chemiluminescent assay for antioxidant capacity in biological fluids. *Analytica Chimica Acta* 266: 265-277, 1992.
11. Vinson JA, Dabbagh YA, Serry MM, Jang J. Plant flavonoids especially tea flavonols are powerful antioxidants using an in vitro oxidation model for heart disease. *J Agr Food Chem* 43: 2800-2802, 1995.
12. Xie B, Shi H, Chen Q, Ho CT. Antioxidant properties of fractions and polyphenol constituents from green, oolong and black teas. *Proceedings of the National Science Council, ROC, Part B: Life Sciences*, 17 (2) :77-84, 1993.
13. De Whalley CV, Rankin SM, Robin J, Hoult S, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem-Pharmacol*, 39(11): 1743-1750, 1990.
14. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 341: 1103-1104, 1993.
15. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human LDL by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341: 454-457, 1993.
16. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 344: 193-194, 1994.
17. Keli SO, Hertog MGL, Feskens EJM, Kromhout D. Dietary flavonoids antioxidant vitamins and incidence of stroke: The Zutphen study. *Arch Intern Med* 156 (6): 637-642, 1996.
18. Vinson JO, Hontz BA. Phenol antioxidant index : Comparative antioxidant effectiveness of red and white wines. *J Agr Food Chem* 43: 401- 403, 1995.
19. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatele J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *British Medical Journal* 312 (7029): 478-481, 1996.
20. Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 155 (4): 381-386, 1995.
21. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med*, 125 (5): 384-389, 1996.
22. Sinatra ST, De Marco J. Free radicals oxidative stress oxidized low density lipoprotein (LDL) and the heart : antioxidant and other strategies to limit cardiovascular damage *Conn Med* 59 (10): 579-588, 1995.
23. Anonymous. Carcinogens and anticarcinogens in the human diet. In *National Research Council, National Academy Press, Washington D.C.*, 1996.
24. Yen GC, Chen HY. Comparison of antimutagenic effect of various tea extracts (green, oolong, pouchong and black tea). *J Food Protect* 57 (1): 54-58, 1994.
25. Yamada J, Tomita Y. Antimutagenic activity of water extracts of black tea and oolong tea. *Biosci Biotech Bioch* 58 (12): 2197-2200, 1994.
26. Akgül A. Baharat Bilimi ve Teknolojisi. Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara, 1993.
27. Samejima K, Kanazawa K, Ashida H, Danno G. Luteolin: A strong antimutagen against dietary carcinogen, Trp-P-2 in peppermint, sage and thyme. *J Agr Food Chem*, 43: 410-414, 1995.
28. Karakaya S. Bazı Gıdaların Mutajenik ve Antimutajenik Etkilerinin in vitro Yöntemlerle Saptanması, Doktora Tezi, E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, 1997.
29. Calomme M, Pieters L, Vlietinck A, Berghe DV, Vanden-Berghe D. Inhibition of bacterial mutagenesis by citrus flavonoids. *Planta-Medica* 62(3):222- 226, 1996.

30. Kanazawa K, Kawasaki H, Samejima K, Ashida H, Danno G. Specific desmutagens (antimutagens) in oregano against a dietary carcinogen, Trp-P-2, are galangin and quercetin. *J Agr Food Chem* 43: 404-409, 1995.
31. Rueff J, Gaspar j, Laires A. Structural requirements for mutagenicity of flavonoids upon nitrosation. A structure activity study. *Mutagenesis* 10(4): 325-328, 1995.
32. Lee H, Jiaan CY, Tsai SJ. Flavone inhibits mutagen formation during heating in a glycine/ creatine/glucose model system. *Food Chem* 45: 235-238, 1992.
33. Li Y, Wang E, Patten CJ, Chen L, Yang CS. Effects of flavonoids cytochrome P450-dependent acetaminophen metabolism in rats and human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 22(4): 566-571, 1994.
34. Elangovan V, Sekar N, Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene- induced tumorigenesis. *Cancer Lett* 88(1): 119-120, 1994.
35. Ramanathan R, Tan CH, Das NP. Cytotoxic effect of plant polyphenols and fat soluble vitamins on malignant human cultured cells. *Cancer Lett* 62(3): 217-224, 1992.
36. Deschner EE, Ruperto J, Wong G, Newmark HL. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 12(7): 1193-1196, 1991.