

Bitkisel Kaynaklı Fenolik Yapıdaki Bileşikler ve Sağlığa Yararlı Etkileri

Plant Origin Phenolic Compounds and Their Beneficial Health Effects: Review

Merve BACANLI,^a
Gökçe TANER,^b
A. Ahmet BAŞARAN,^c
Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
^bFarmakognozi AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
^cBiyoloji Bölümü,
Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Merve BACANLI
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mervebacanli@gmail.com

ÖZET Serbest radikalleri inaktive ederek oksidatif stres oluşumunu geciktirebilen veya önleyebilen antioksidan bileşiklere dünya çapında artan bir ilgi söz konusudur. Doğadan gelenin zararlı olmayacağı düşüncesi ve sentetik antioksidan maddelerin istenmeyen etkilerinin olabileceğini gösteren çalışmaların varlığı, doğal antioksidan kaynakları olan sebze, meyve, baharat ve bitki çaylarının kullanımının artışına yol açmıştır. Ancak bitkilerin içeriğinde pek çok biyoaktif bileşen bulunması, etkinlikleri ve toksisiteleri ile ilgili yeterli çalışma yapılmamış olması, kontrollerinin yetersiz olması ve bitkilere kolayca erişebilme imkânının bulunması bitkilerin güvenilirliklerini azaltmaktadır. Fenolik bileşikler bitkilerde fazla miktarda bulunan sekonder metabolitlerdir. Bu bileşikler insan diyetinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Meyve, sebze ve içecekler (şarap, bira, çay vs.) insan diyetindeki fenolik bileşiklerin ana kaynağıdır. Bitkisel ürünlerin antioksidan etkileri, içeriklerindeki fenolik bileşiklerden ileri gelmektedir. Bu ürünler serbest radikallerin neden olduğu reaksiyonları engelleyerek kanser, diyabet, Alzheimer ve kalp hastalıkları gibi pek çok hastalığın oluşumuna engel olur. Bitkisel kaynaklı fenolik yapıdaki bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanı sıra prooksidan özelliklerinin bulunduğu dair çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada, bitkisel kaynaklı fenolik bileşikler, bu bileşiklerin yapısı ve insan sağlığı açısından önemi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Flavonoidler; antioksidanlar; sağlık

ABSTRACT There is a worldwide increasing interest about the antioxidant compounds which could delay or prevent oxidative damage by inactivating free radicals. From the idea that nature is not harmful and studies about adverse effects of synthetic antioxidants have caused an increase in the usage of natural antioxidant sources such as vegetables, fruits, spices and herbal teas. However, as the contents of plants have many bioactive components, the lack of sufficient study on their efficacy and toxicity, inadequate controls and safety of herbal medicines and availability of plants reduce the safety of these plants. Phenolic compounds are secondary metabolites found in large amounts in plants. These compounds are essential parts of human diet. Fruits, vegetables and beverages (wine, beer, tea, etc.) are the major sources of phenolic compounds in the human diet. The phenolic compounds are the main sources of antioxidant effects in herbal products. These products can inhibit the arise of many diseases such as cancer, diabetes, Alzheimer and heart diseases by preventing the free radical reactions. Some studies showed that plant origin phenolic compounds have antioxidant properties and also prooxidant properties are exist. The aim of this review is to give information about plant origin phenolic compounds, the structure of these compounds and their importance in human health.

Key Words: Flavonoids; antioxidants; health

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2015;4(1):9-16

BİTKİLERDE BULUNAN FENOLİK BİLEŞİKLER

Son yıllarda bireylerin genel sağlık durumlarının korunması, hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla doğal ürünlerin ve tıbbi bitkilerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bitkisel ürünlerin

kolay erişilebilir ve ucuz olması, aynı zamanda “doğadan gelenin zararlı olmayacağı” düşüncesi bitkilerin çeşitli hastalıklarda bilinçli ya da bilinçsiz kullanımını artırmaktadır.

Günümüzde antimikrobiyal, antidiyabetik, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri olduğu iddia edilen çok sayıda bitkisel etkin madde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve hatta bazı bitkisel kaynaklı maddelerin deney hayvanlarında tümör inhibisyonunu sağlayarak kansere karşı kullanılabileceği iddia edilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu, serbest radikallerin neden olduğu çeşitli hastalıklara karşı kullanılan sentetik ve bitkisel kaynaklı antioksidan bileşikler üzerine yoğunlaşmaktadır. Bitkisel ürünlerin sağlığa yararlı etkilerinin çoğunun içeriklerindeki antioksidan etkili fenolik yapıdaki bileşiklerden ileri geldiği belirtilmektedir.¹

Fenolik bileşikler, bitkilerin meyve, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövdelerinde bulunan ve bitki metabolizmalarında pentoz fosfat, şikimat ve fenilpropanoid yollarından köken alan ve bitkilerde sekonder metabolit olarak yer alan bileşiklerdir.^{1,2} Bitkilerde en yaygın bulunan maddeler grubu olup, günümüzde yaklaşık 4000 bitkisel fenolik bileşiğin yapısı aydınlatılmıştır. Bu fenoliklere devamlı olarak yeni bulunan ve tanımlanan fenolik maddeler eklenmektedir.² Fenolik bileşikler, bitkilerin büyüme ve gelişmesinde, pestlere karşı bitkilerin korunmasında önemli rol oynayan, meyve ve sebzelerin renk ve tat özelliklerini veren maddelerdir.³

Yapılarından dolayı polifenoller olarak da adlandırılabilen bu bileşikler birçok bitkisel gıda (sebze, meyve, fındık vs.) ve içeceğin (şarap, bira, çay vs.) içeriğinde yer aldığından insan diyetinde önemli miktarlarda bulunmaktadır.^{1,4} Kişilerin sebze, meyve ve içecek kullanım düzeylerinin farklı olması nedeni ile kişisel günlük bitkisel fenolik bileşik alımı 50-800 mg arasında değişmektedir.⁵

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN YAPISI

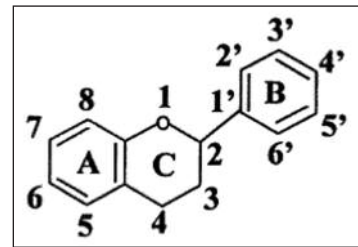
Yapısal olarak, fenolik bileşikler bir aromatik halka, bu halkaya bağlı bir veya daha fazla hidroksil

grubu taşırlar (Şekil 1). Genel kimyasal karakterleri C₆-C₃-C₆ karbon iskeleti şeklindedir.⁶ Fenol ve piron halkalarını taşıyan benzo-γ-piron türevleri olup halkaya takılan gruplara göre sınıflandırılırlar (Şekil 2).⁷ Basit fenolik bileşiklerden yüksek polimerize bileşiklere kadar değişen tarzda bileşikler oluştururlar.¹ Doğal olarak bulunan fenolik bileşikler genellikle mono, oligo ve polisakaritlerle konjugat oluşturmuş hâldedir, bununla birlikte esterler gibi fonksiyonel türevleri de bulunmaktadır.^{1,4}

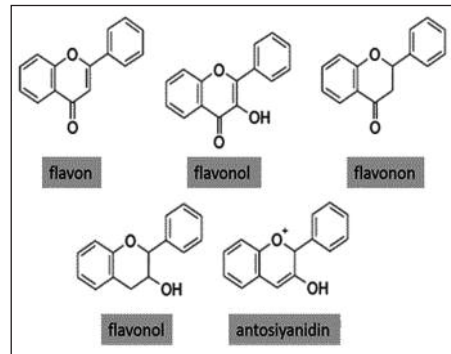
Fenolik asitler, flavonoidler ve tanenler diyetteki ana fenolik bileşiklerdir. Bitkisel ürünlerin antioksidan özellikleri, içeriklerindeki flavonoidler, fenolik asitler, tanenler ve fenolik diterpenler gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır.⁸

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLER VE ANTIOKSIDAN ETKİ

Bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, bağımsız olarak varlığını sürdürebilen molekül, atom veya atom grupları “serbest radikal” olarak tanımlanmaktadır.⁹ Oksijen serbest radikalleri yüksek re-



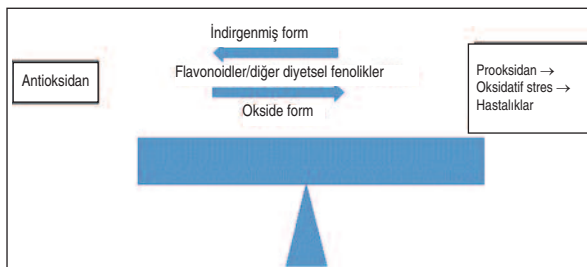
ŞEKİL 1: Benzo-γ-piron yapısı.



ŞEKİL 2: Başlıca fenolik bileşiklerin yapıları.

aktiviteye sahip oksidan moleküller olup, DNA, lipid, protein gibi hücrenin önemli makro molekülleriyle reaksiyona girerek oksidatif hasar yapabilirler.¹⁰ Reaktif oksijen türevleri (ROT), normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH)'dir. ROT, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilir ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R), peroksil radikalleri (ROO), alkoksil radikalleri (RO), tiyol radikalleri (RS), sülfenil radikalleri (RSO), tiyol peroksil radikalleri (RSO₂) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olur.¹⁰ Hücreler, bu bileşiklere sahip oldukları enzimler ve antioksidan öğelerle indirir. Bu durum, organizmanın belli bir redoks dengesine sahip olduğunu gösterir.¹¹ Ancak bazı durumlarda hücre içi ROT düzeylerinin artışı oksidatif stresin artmasına neden olarak hücre ölümüne yol açabilir.¹² Prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile hücrelere zarar vermektedir (Şekil 3).^{12,13} ROT tarafından oluşturulan oksidatif hasarın lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri etkileyerek kanser, diyabet, nörodejeneratif (Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi) ve kardiyovasküler pek çok hastalığa neden olabildiği son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{8,14} ROT oluşumundaki artış, antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarındaki hatalar oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır.^{12,13}

Antioksidan madde, okside olma özelliği bulunan bir madde varlığında bu maddeden daha düşük konsantrasyonda bulunduğu maddenin oksidasyonunu engelleyen veya inhibe eden mad-



ŞEKİL 3: Prooksidan antioksidan denge ve oksidatif stres.

dedir.¹⁵ Fenolik yapıda bileşikler, serbest radikalleri yok ederek ve lipid peroksidasyon oluşturma yeteneğine sahip olan metal iyonlarla şelasyon yaparak antioksidan etki gösterirler.⁴

Flavonoidler hidroksil ve peroksil radikallerinin güçlü süpürücüleridir. Ancak süperoksit anyonunu süpürücü etki dereceleri henüz bilinmemektedir. Polifenoller metal bağlayıcısıdır ve aktif oksijen radikallerinin kaynağı olan Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarını durdurma etkisine sahiptir. Polifenollerin antioksidan etkileri, bu bileşiklerin absorpsiyon ve metabolizma derecelerine, plazmada dolaşan metoksi ve konjuge formlarının aktivitelerine bağlıdır.⁴

Fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, yapılarına göre farklılık gösterir. Örneğin; polimerik polifenoller basit monomerik polifenollere göre daha iyi antioksidan özelliğe sahiptir. Benzer şekilde antilipoperoksidan etki, benzen halkasındaki hidroksil ve metoksi gruplarının numarası ve pozisyonuna bağlı olarak farklılık göstermektedir. Flavonollerdeki şeker gruplarının varlığı ve pozisyonları da bileşiklerin antioksidan aktivitesini etkilemektedir.¹⁶

Fenolik bileşik içeren bitkilerin kullanımından sonra fenoliklerin kan dolaşımına geçmesini takiben plazma antioksidan düzeylerinde önemli artışlar gözlenmektedir. Yeşil çay alımından sonra plazma ve idrarda yapılan ölçümlerde, antioksidanların absorpsiyonlarının hızlı olduğu görülmüştür.¹⁷

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN İNSAN SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ VE KULLANIM YERLERİ

Polifenollerin antiaterojenik, antiaterojenik, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antibakteriyel, antiviral, antimitojenik, antikarsinojenik, antiülser, antioksidan ve antitrombotik etki gibi pek çok etki gösterdiği ileri sürülmektedir.^{1,16}

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, sebze ve meyveden zengin ve diğer bitkisel kaynaklı (çay ve şarap gibi) diyetle beslenmenin kanser ve birçok kronik hastalığa

karşı koruyuculuk sağladığı, bitkilerin içeriğindeki fenolik bileşiklerin bu etkileri sağlayan ana bileşikler olduğu iddia edilmektedir. Meyve ve sebze tüketiminin arttırılması, birçok kronik hastalığın oluşumunun azaltılmasında kolay, pratik ve önemli bir yol olabilir.^{14,16} Bu koruyucu etkiler, vitamin, karetenoid ve fenolik asitler gibi çeşitli bileşikler tarafından sağlanmaktadır.

Polifenollerin antioksidan etkileri, bu bileşiklerin absorpsiyon ve metabolizma derecesine, plazmada dolaşan metoksi ve konjuge metabolitlerinin aktivitelere bağlıdır.⁴ Bitkisel fenolik bileşiklerin koruyucu etkilerini sağlayan mekanizmaların; serbest radikal oluşumunu azaltma, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) oksidasyonundan koruma, okside olmuş alfa-tokoferolü eski hâline çevirme ve metal iyonlarıyla şelasyon oluşturma olabileceği var sayılmaktadır. Polifenollerin ksantin oksidaz ve protein kinaz C gibi süperoksit anyon üretiminden sorumlu olan enzimlerle birlikte siklooksijenaz, lipoksijenaz, mikrozomal monooksijenaz, glutatyon S-transferaz, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oksidaz gibi ROT üretimine neden olan enzimleri de inhibe ettikleri gösterilmiştir.⁵

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARA KARŞI ETKİLERİ

Aterosklerozis için bilinen risk faktörleri olan hiperlipidemi ve oksidatif stresin polifenoller tarafından azaltılabileceği bildirilmiştir.¹⁸ Birçok çalışmada da miyokardiyal infarktüs, iskemik kalp hastalığı gibi birçok hastalığın nedeni olan trombozis oluşum riskinin bitkisel kaynaklı fenolikler tarafından azaltılabileceği iddia edilmiştir.^{19,20} Epidemiyolojik çalışmalarda da sebze ve meyve yönünden zengin olan Akdeniz tipi diyetle beslenmenin koroner kalp hastalıkları oluşumunu büyük oranda azalttığı gösterilmiştir.^{21,22}

Yüksek dozda polifenol kullanımının, yaşlı erkeklerde koroner kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü nedeni ile ölümü, postmenopozal kadınlarda ise koroner kalp hastalığı riskini %35 oranında azalttığı belirtilmiştir.^{23,24} Yeşil ve siyah çaylar içerikleri, birbirinden farklı fenolikler nedeni ile nitrik oksitin kardiyotoksitesine karşı ko-

ruyucu etkiye sahiptir.²⁵ Kersetin de kapiller geçirgenliği arttırarak ve platelet kümeleşmesini önleyerek kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilir.²⁶ LDL oksidasyonunu inhibe etme kapasitelerine bağlı olarak flavonoidler kalp koruyucu özellikler gösterirler. Sıçanlarda flavonoidce zengin diyetin miyokardiyal post-iskemik hasarı azalttığı gözlenmiştir.⁷ Wang ve ark. da Fransız sahil çamı *Pinus pinaster*'den elde edilen bir bitki ekstresi olan pisinogenolün, kardiyovasküler sistem hastalıkları olan bireylerde platelet agregasyonunu azalttığını iddia etmişlerdir.²⁷

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİ

Kersetin, apigenin ve çay kateşinleri gibi çeşitli bitkisel fenoliklerin siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonuyla antiinflamatuvar etki gösterdiği ortaya konulmuştur.^{28,29} Hayvan çalışmalarında iki epigallokateşin gallat metil esterleri C-1 ve C-2'nin farelerde allerjik reaksiyonları önlediği bildirilmiştir.³⁰

Baisalin isimli bitkisel fenoliğin antiinflamatuar ve insan immün yetmezlik virüsü [Human immunodeficiency virus (HIV)] üzerine etki gösterdiği gösterilmiştir.³¹ Kersetinin astım tedavisinde kullanılabileceği ve diyabet ve HIV ile enfekte olmuş hastalarda yararlı olabileceği belirtilmektedir.⁶

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA KARŞI ETKİLERİ

Genç ve yaşlı sıçanlarla üzüm çekirdeği ekstresiyle yapılan bir çalışmada, ekstrenin santral sinir sisteminde farklı nöronlarda antioksidan etkisi incelenmiştir. Yaşlı sıçanların spinal kord, serebral korteks, striatum ve hipokampal bölgelerinde yaşa bağlı olarak lipid peroksidasyonda artış gözlenmiştir. Genç sıçanlarla karşılaştırıldığında da yaşlı sıçanlarda antioksidan enzim ve enzimatik olmayan antioksidanların azaldığı saptanmıştır. Sıçanlara üzüm ekstresi verildiğinde, lipid peroksidasyon ve antioksidan düzeylerinin normale yaklaştığı belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, sinir sisteminde DNA hasarının da üzüm ekstresi kullanımıyla birlikte azalış gösterdiği iddia edilmiştir.^{32,33}

Renkli üzüm çekirdeklerinin kabuk kısımlarında yüksek miktarda sentezlenen bir fenolik bileşik olan resveratrolün Alzheimer hastalığı üzerine iyileştirici etkisinin bulunduğu bildirilmiştir.³⁴ Rutin isimli bir bitkisel fenolik bileşiğin de antioksidan, antiinflamatuvar ve A β oligomer aktivitesini azaltıcı etki göstererek Alzheimer hastalığının tedavisinde yararlı olabileceği iddia edilmiştir.³⁵

Dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile ortaya çıkan Parkinson hastalığı riskine karşı bitkisel fenoliklerin kullanılabileceği de öne sürülmektedir.³⁶

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN DİYABETE KARŞI ETKİLERİ

Diyabet oluşturulmuş erkek Wistar albino sıçanlara uygulanan 50 mg/kg dozdaki naringin diyabetik sıçanlarda yükselmiş olan serum glukoz ve plazma glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeylerini azaltmış, azalmış olan insülin düzeylerini arttırmıştır.³⁷

Sıçanlarda streptozotosinle oluşturulan diyabette apigenin, genistein, kersetin ve kinik asit gibi bitkisel fenoliklerin iyileştirici etkisi bulunduğu dair çalışmalar bulunmaktadır.^{38,39}

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN KANSERE KARŞI ETKİLERİ

Tümör hücreleriyle yapılan birçok çalışmada, diyetle alınan polifenollerin kanser hücrelerine sitotoksik etkisinin bulunduğu, dolayısıyla da bu bileşiklerden kanser tedavisinde yararlanılabileceği bildirilmiştir.⁸ Proantosiyanınlar, flavonoid, resveratrol, tanenler, epigallokateşin gallat, gallik asit ve gallik asidin farklı mekanizmalarla kansere karşı koruyucu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁸

Yeşil çayda bulunan polifenoller tümör gelişimini önleyerek kansere karşı koruyucu etki göstermektedir.⁴⁰ İki vaka kontrol ve dört kohort çalışmasını içeren toplam altı epidemiyolojik çalışmada, yeşil çay kullanımının prostat kanseri oluşum riskini azalttığına dair bulgular mevcuttur.⁴¹ Son yıllarda proantosiyanınların meme kanserine karşı kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır.¹⁸

Soya fasulyesinde yer alan genisteinin üreme ve hormon sistemi üzerinde toksik etki göstermeden kimyasal maddelerin neden olduğu meme kanserinin oluşumunu baskıladığı, benzer şekilde portakal suyunda yer alan ana flavonon glikozidi hesperidin kolon kanserine karşı koruyucu etkilere sahip olduğu iddia edilmiştir.⁴² Gallik asidin DNA hasarı oluşumunu önleyerek kolon kanserine karşı kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁸ Benzer şekilde, pek çok *Citrus* türü bitkide yer alan limonen bileşiğinin kanser oluşumu ve tümör gelişiminde inhibitör etkisinin bulunduğu gözlenmiş ve kansere karşı koruyucu olarak kullanılabileceği saptanmıştır.^{43,44}

BİTKİSEL FENOLİK BİLEŞİKLERİN DİĞER ETKİLERİ

Kumar ve ark., yaptıkları bir çalışmada, ana bileşeni galangin adı verilen bir fenolik olan *Alpinia galanga* bitkisinin etanol ekstresinin özel diyetle indüklenen enerji alımı, vücut ağırlığı ve parametrik adipoz doku ağırlığı artışını azaltarak obeziteye karşı koruyucu etkisinin bulunduğunu rapor etmişlerdir.⁴⁵

Pueraria lobata bitkisinden elde edilen puerarinin endometriyotik dokuda apoptozu kolaylaştırdığı, anjiyopoezisi azalttığı, tümörle ilişkili gen ekspresyonunu düzenlediği ve endometriyozis tedavisinde ilaç olarak kullanılabilecek bir madde olduğu iddia edilmiştir.^{46,47} Wang ve ark. da puerarinin osteoblastların farklılaşmasını sağladığını ve kemik kaybını azalttığını göstermişlerdir.⁴⁸

Birçok bitkinin bileşiminde bulunan ursolik asidin (0,001-10 mg/kg) erkek İsviçre farelerine oral yoldan uygulandığında gösterdiği antidepresan etkiler, fluoksetin, imipramin ve bupropion gibi klasik antidepresanların etkileriyle benzerlik göstermiştir.⁴⁹

Diğer taraftan fenolik bileşikler bu yararlı özelliklerinin yanı sıra protein sindirimini azaltmaları, enzim aktivitesini değiştirmeleri ve bazı minerallerin absorpsiyonlarını azaltmaları nedeni ile beslenme bozukluklarına neden olabilmektedir.^{1,50,51} Fenolik antioksidanların düşük dozlarda antioksidan özellik gösterdiği, ancak yüksek dozlarda bu bileşiklerin prooksidan özelliklere sahip

olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir.^{52,53} Bileşiklerin prooksidan aktivitesi bileşikteki hidroksil gruplarının toplam sayısına bağlıdır.⁵⁴ Carbonneau ve ark., kırmızı şarap polifenollerleriyle yaptıkları in vivo antioksidan çalışmalarında bu maddelerin ko-oksidadan rolü olduğunu bulmuşlardır.⁵⁵ Benzer şekilde, antioksidan etkisi olduğu bilinen kersetinin de in vitro şartlarda sitotoksik, prooksidan metabolitler oluşturduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinen fenolik bileşiklerden daidzein ve genisteinin kronik kullanımını takiben prooksidan özellik gösterebileceği de iddia edilmiştir.⁵⁷ Yen ve ark., kersetin, naringenin, hesperidin ve morinin prooksidan özelliklerini insan lenfositleri üzerinde değerlendirmiş ve süperoksit radikali ile lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunun bu fenolik bileşiklerin konsantrasyon artışıyla birlikte yükseldiğini saptamışlardır.⁵⁸ Ayrıca, aynı bileşiklerin konsantrasyona bağlı olarak DNA hasarında önemli artışa neden olduğu da gösterilmiştir. Sıçan karaciğer mikrozomlarında kersetin ve mirsetinin düşük konsantrasyonlarında demirin neden olduğu lipid peroksidasyonunu artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁵⁹ Bakır varlığında DNA'nın dihidrokafeik aside maruziyetinin kafeik aside kıyasla DNA'da daha fazla tek ve çift iplik kırığına yol açtığı gözlenmiştir.⁶⁰ Apigenin, naringenin, kapsaisin ve resveratrolün yüksek konsantrasyonlarda mitokondri toksisitesine ve hepatosit hücre ölümüne neden olduğu belirtilmektedir.⁶¹ Ayrıca apigenin, naringenin ve naringenin de radikal oksijen oluşumuna neden olarak prooksidan özellik gösterebileceği iddia edilmektedir.⁶²⁻⁶⁴ İnsan eritrositleri apigenin ve naringenine maruz bırakıldığında, bu fenolik bileşiklerin prooksidan özelliklerinden dolayı methemoglobin oluşumu ve

hemolizde artış görülmüştür.⁶⁵ Benzer şekilde, yeşil çayda bulunan kateşin ve epigallokateşin gallatın konsantrasyona bağlı olarak metal varlığında H₂O₂ oluşumuna neden olduğu ve DNA hasarında artışı yol açtığı gösterilmiştir.⁶⁶ Kurkuminin diğer bitkisel fenolik bileşiklere kıyasla daha az toksik etkisinin bulunduğu iddia edilmesine karşın hepatositlerde glutasyonu okside ettiği ve fenoksil radikali oluşumuna neden olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır.⁶¹

SONUÇ

Günümüzde kronik hastalıkların giderek yaygınlaşarak başlıca ölüm nedenlerinden biri olması, birçok hastalıktan korunma ve tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması ya da istenmeyen etkilere yol açması, sentetik maddelerden çok bitkisel kaynaklı etkin maddelerle tedavinin önemini artırmaktadır. Bu amaçla, genellikle antioksidan özellikleri nedeni ile fenolik yapıdaki bitkisel kaynaklı bileşiklerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Ancak bitkisel kaynaklı bileşiklerin insan sağlığına olan etkilerine ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Birçok çalışmada, fenolik bileşiklerin düşük dozlarda antioksidan etki gösterirken yüksek dozlarında prooksidan etki gösterdiği gösterilmiştir. Bazı bitkisel kaynaklı bileşiklerin de in vivo ve in vitro sistemlerde sitotoksik, genotoksik veya mutajenik etkilerinin bulunduğu belirtilse de bunun tersini belirten bulgular da bulunmaktadır.

Fenolik yapıda bitkisel bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini bilmek, insan sağlığına olası yararlı etkilerini ve/veya istenmeyen etkilerini saptamak ve bileşiklerin uygun kullanım alanlarını belirlemek için daha ayrıntılı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Balasundram N, Sundram K, Samman S. phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem* 2006;99(1): 191-203.
- Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 2000;55(6):481-504.
- Alasalvar C, Grigor JM, Zhang D, Quantick PC, Shahidi F. Comparison of volatiles, phenolics, sugars, antioxidant vitamins, and sensory quality of different colored carrot varieties. *J Agric Food Chem* 2001;9(3):1410-6.
- Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56(11):317-33.
- Pietta P-G. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63(7):1035-42.
- Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tomás-Barberán FA, Datta N, Singanusong R, et al. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods Hum Nutr* 2004;59(3):113-22.
- Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2002;13(10):572-84.
- Rao YK, Geethangili M, Fang SH, Tzeng YM. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: a comparative study. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(9):1770-6.
- Halder SR, Rhattacharya M. Oxidative stress: lipid peroxidation products as predictors in disease progression. *J Exp Integr Med* 2014;4(3):151-64.
- Halliwel B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. p.110-35.
- Imlay JA. Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Micro* 2003;57(1):395-418.
- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17(10): 1195-214.
- Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays* 2004;26(5):533-42.
- Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Phenolic compounds protect HepG2 cells from oxidative damage: relevance of glutathione levels. *Life Sci* 2006;79(21):2056-68.
- Laitonjam WS. [Natural Antioxidants (NAO) of Plants Acting as Scavengers of Free Radicals]. In: Rahman A, ed. *Studies in Natural Products Chemistry*. 1st ed. UK: Elsevier; 2012. p. 259.
- Moure A, Cruz JM, Franco D, Domínguez JM, Sineiro J, Domínguez H, et al. Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem* 2001;72(2):145-71.
- Benzie I, Szeto Y, Strain J, Tomlinson B. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans. *Nutr Cancer* 1999;34(1):83-7.
- Li AN, Li S, Zhang YJ, Xu XR, Chen YM, Li HB. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients* 2014;6(12):6020-47.
- Santhakumar AB, Kundur AR, Fanning K, Netzel M, Stanley R, Singh I. Consumption of anthocyanin-rich queen garnet plum juice reduces platelet activation related thrombogenesis in healthy volunteers. *J Funct Foods* 2015;12:11-22.
- Santhakumar AB, Bulmer AC, Singh I. A review of the mechanisms and effectiveness of dietary polyphenols in reducing oxidative stress and thrombotic risk. *J Hum Nutr Diet* 2014;27(1):1-21.
- Nadtochiy SM, Redman EK. Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition* 2011;27(7-8):733-44.
- Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai T. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* 2013;5(10):3779-827.
- Hertog MG, Feskens EJ, Hollman P, Katan M, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342(8878): 1007-11.
- Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999;149(10):943-9.
- Paquay JB, Haenen GR, Stender G, Wiseman SA, Tijburg LB, Bast A. Protection against nitric oxide toxicity by tea. *J Agric Food Chem* 2000;48(11):5768-72.
- Finotti E, Di Majo D. Influence of solvents on the antioxidant property of flavonoids. *Nahrung* 2003;47(3):186-7.
- Wang S, Tan D, Zhao Y, Gao G, Gao X, Hu L. The effect of Pycnogenol® on the microcirculation, platelet function and ischemic myocardium in patients with coronary artery diseases. *Eur Bull Drug Res* 1999;7(1):19-25.
- Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Komatsu H, Enya T, Matsushima-Hibiya Y, et al. Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure-activity relationship. *Jpn J Cancer Res* 2000;91(7):686-91.
- Raso GM, Meli R, Di Carlo G, Pacilio M Di Carlo R. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. *Life Sci* 2001;68(8):921-31.
- Sano M, Suzuki M, Miyase T, Yoshino K, Maeda-Yamamoto M. Novel anti-allergic catechin derivatives isolated from oolong tea. *J Agric Food Chem* 1999;47(5):1906-10.
- Li BQ, Fu T, Dongyan Y, Mikovits JA, Ruscetti FW, Wang JM. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochem Bioph Res Commun* 2000;276(2):534-8.
- Balu M, Sangeetha P, HariPriya D, Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neurosci Lett* 2005; 383(3):295-300.
- Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Modulatory role of grape seed extract on age-related oxidative dna damage in central nervous system of rats. *Brain Res Bull* 2006;68(6):469-73.
- Sovak M. Grape extract, resveratrol, and its analogs: a review. *J Med Food* 2001;4(2):93-105.
- Xu PX, Wang SW, Yu XL, Su YJ, Wang T, Zhou W, et al. Rutin improves spatial memory in Alzheimer's disease transgenic mice by reducing A β oligomer level and attenuating oxidative stress and neuroinflammation. *Behav Brain Res* 2014;264:173-80.
- Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidat Med Cellular Long* 2009;2(5): 270-8.
- Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A, Ahmed OM. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Complications* 2012; 26(6):483-90.
- Rauter AP, Martins A, Borges C, Mota-Filipe P, Pinto R, Sepodes B, et al. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res* 2010;24(Suppl 2):S133-S8.
- Arya A, Al-Obaidi MM, Shahid N, Noordin MI, Looi CY, Wong WF, et al. Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of STZ-induced diabetic rats: a mechanistic study. *Food Chem Toxicol* 2014; 71:183-96.
- Gensler HL, Timmermann BN, Valcic S, Wächter GA, Dorr R, Dvorakova K, et al. Prevention of photocarcinogenesis by topical administration of pure epigallocatechin gallate isolated from green tea. *Nutr Cancer* 1996; 26(3):325-35.

41. Davalli P, Rizzi F, Caporali A, Pellacani D, Davoli S, Bettuzzi S, et al. Anticancer activity of green tea polyphenols in prostate gland. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:984219.
42. Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. Flavonoids: promising anticancer agents. *Med Res Rev* 2003;23(4):519-34.
43. Crowell PL, Kennan WS, Haag JD, Ahmad S, Vedejs E, Gould MN. Chemoprevention of mammary carcinogenesis by hydroxylated derivatives of d-limonene. *Carcinogenesis* 1992; 13(7):1261-4.
44. Swenberg JA. Risk assessment of chemicals causing α 2u-globulin nephropathy. *Regul Toxicol Pharmacol* 1991;13(1):1-2.
45. Kumar S, Alagawadi K. Anti-obesity effects of galangin, a pancreatic lipase inhibitor in cafeteria diet fed female rats. *Pharm Biol* 2013; 51(5):607-13.
46. Chen Y, Chen C, Shi S, Han J, Wang J, Hu J, et al. Endometriotic implants regress in rat models treated with puerarin by decreasing estradiol level. *Reprod Sci* 2011;18(9):886-91.
47. Yu C, Yu J, Han J, Zhou Q, Shen W. Regulatory mechanism of malignant behavior of endometriosis mediated by puerarin. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2009;7(1):41-7.
48. Wang PP, Zhu XF, Yang L, Liang H, Feng SW, Zhang RH. Puerarin stimulates osteoblasts differentiation and bone formation through estrogen receptor, p38 MAPK, and Wnt/ β -catenin Pathways. *J Asian Nat Prod Res* 2012;14(9):897-905.
49. Machado DG, Neis VB, Balen GO, Colla A, Cunha MP, Dalmarco JB, et al. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *rosmarinus officinalis* L. in mice: evidence for the involvement of the dopaminergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;103(2):204-11.
50. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 2001;475(1-2):89-111.
51. Samman S, Sandström B, Toft MB, Bukhave K, Jensen M, Sorensen SS, et al. Green tea or rosemary extract added to foods reduces non-heme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(3):607-12.
52. Wong WS, McLean AE. Effects of phenolic antioxidants and flavonoids on DNA synthesis in rat liver, spleen, and testis in vitro. *Toxicology* 1999;139(3):243-53.
53. Yen GC, Chen HY, Peng HH. Antioxidant and pro-oxidant effects of various tea extracts. *J Agric Food Chem* 1997;45(1):30-4.
54. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radical Biol Med* 1997;22(5):749-60.
55. Carbonneau M-A, Léger CL, Descomps B, Michel F, Monnier L. Improvement in the antioxidant status of plasma and low-density lipoprotein in subjects receiving a red wine phenolics mixture. *J Am Oil Chem Soc* 1998; 75(2):235-40.
56. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickancaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radic Biol Med* 1999;26(1-2):107-16.
57. Choi EJ. The prooxidant, rather than antioxidant, acts of daidzein in vivo and in vitro: daidzein suppresses glutathione metabolism. *Eur J Pharmacol* 2006;542(1-3):162-9.
58. Yen GC, Duh PD, Tsai HL, Huang SL. Pro-oxidative properties of flavonoids in human lymphocytes. *Biosci Biotech Biochem* 2003;67(6): 1215-22.
59. Loughton MJ, Halliwell B, Evans PJ, Hoult JR. Antioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenolics quercetin, gossypol and myricetin: effects on lipid peroxidation, hydroxyl radical generation and bleomycin-dependent damage to DNA. *Biochem Pharmacol* 1989;38(17):2859-65.
60. Sakihama Y, Cohen MF, Grace SC, Yamasaki H. Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology* 2002;177(1):67-80.
61. Priyadarsini KI. Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radical Bio Med* 1997;23(6):838-43.
62. Galati G, Chan T, Wu B, O'Brien PJ. Glutathione-dependent generation of reactive oxygen species by the peroxidase-catalyzed redox cycling of flavonoids. *Chem Res Toxicol* 1999;12(6):521-5.
63. Chan T, Galati G, O'Brien PJ. Oxygen activation during peroxidase catalysed metabolism of flavones or flavanones. *Chem Biol Interact* 1999;122(1):15-25.
64. Galati G, Sabzevari O, Wilson JX, O'Brien PJ. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics. *Toxicology* 2002;177(1): 91-104.
65. Eyer P, Lengfelder E. Radical formation during autoxidation of 4-dimethylaminophenol and some properties of the reaction products. *Biochem Pharmacol* 1984;33(7): 1005-13.
66. Furukawa A, Oikawa S, Murata M, Hiraku Y, Kawanishi S. (-)-Epigallocatechin gallate causes oxidative damage to isolated and cellular DNA. *Biochem Pharmacol* 2003;66(9): 1769-78.