

# Diyetsel Polifenoller ve Kardiyovasküler Sistem

## DIETARY POLYPHENOLS AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Adem EKBUL\*

\* Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, BURSA

### Özet

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklardan korunmada diyetle alınan antioksidanların koruyucu olabileceği tezi üzerine artmış bir ilgi bulunmaktadır. Bu ilgi kısmen de olsa ateroskleroz patogenezi içindeki oksidatif olayların *in vivo* seyri içindeki artan bilgilerimize dayanmaktadır. Bu hususta diyetle alınan vitamin E, vitamin C gibi antioksidanlar üzerine hatırı sayılır bir ilgi ve araştırma varken benzer antioksidan özelliklere sahip "diyetsel polifenoller" olarak adlandırılan flavonoidler ve fenolik asitler hakkında oldukça az bilgimiz bulunmaktadır. Bu bileşiklerin absorpsiyonu, dağılımı, biyoyararlanımı ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili araştırmalar, yeni araştırmalara kaynak olarak antioksidanların fizyolojik rolleri hakkındaki bilgilerimizi daha da arttıracaktır. Kırmızı şarap, çeşitli meyve suları ve çay gibi polifenollerden zengin içeceklerin insanlardaki antioksidan etkinliklerinin araştırılması çeşitli sınırlamalar taşımakta olup sonuçlar şimdilik kesin ve tatminkar değildir. Bu durum oksidatif hasarın *in vivo* olarak değerlendirilmesindeki metodolojik yetersizliklerden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen diyetsel polifenollerin sebze ve meyvelerden diyetle alınan antioksidanlara önemli oranda katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte polifenolik bileşiklerin tatmin edici bir şekilde faydalı diyetsel antioksidanlar olarak kabul edilebilmesi için, öncelikle oksidatif hasarın *in vivo* olarak uygun biyolojik belirleyicilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyetsel polifenoller, Flavonoidler, Fenolik asitler, Kardiyovasküler hastalıklar

T Klin Kardiyoloji 2004, 17:48-54

### Summary

There has been considerable recent interest in the possibility that increased intake of dietary anti-oxidants may protect against cardiovascular disease. This is partly due to the knowledge that oxidative events *in vivo* may play a role in the pathogenesis of atherosclerosis. While dietary anti-oxidants, such as vitamin E and C, have received considerable attention in this regard, relatively little is known about a similar anti-oxidant role for plant-derived polyphenolic compounds, such as the flavonoids and phenolic acids. The studies concerning absorption, distribution, bioavailability and biological activities, acting as a pioneer will increase our knowledge further about the physiological roles of antioxidants. Human trials on the anti-oxidant effects of beverages rich in polyphenolics, such as red wine, fruit juice or tea, have been limited and results are, at present, inconclusive. This is due, in part, to poor methodology available to measure oxidative damage *in vivo*. There is a sound rationale for considering polyphenolics as important contributors to the dietary anti-oxidant intake derived from fruits and vegetables. However, continuing research is needed using appropriate biomarkers of oxidant damage *in vivo* before these anti-oxidants with nutritional benefit.

**Key Words:** Dietary polyphenols, Flavonoids, Phenolic acids, Cardiovascular diseases

T Klin J Cardiol 2004, 17:48-54

Aterosklerotik kalp hastalığı batı dünyasında en çok morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıktır (1). Oksidatif stresin ateroskleroz, enflamasyon, bazı kanser türleri ve yaşlanma gibi olaylarda patogenetik rol oynadığına dair yoğun bulgular vardır (2-4). Bu nedenle son zamanlarda antioksidanların koroner arter hastalığındaki rolü üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Organizmada metabolizma ürünü olarak oluşabileceği

gibi ultraviyole, radyasyon, ozon, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi çevresel faktörlerle de oluşabilen reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif azot türleri (RAT) ve diğer radikaller ile antioksidan savunma sistemleri arasında sürekli bir denge sağlanmalıdır (Tablo 1). Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile oksidatif stres oluşur (5). Serbest radikaller hücrelerde bulunan şeker, aminoasit, lipid ve nükleotitler gibi çeşitli moleküllerle

**Tablo 1.** Biyolojik sistemdeki bazı reaktif oksijen ve azot türleri

Reaktif	Kimyasal formülü	Düşünceler
Süperoksit	O <sub>2</sub>	Sınırlı etkili oksijen merkezli radikal
Hidroksil	HO	Oldukça reaktif oksijen merkezli radikal
Peroksil, alkoksil	RO <sub>2</sub> ·, RO	Organik peroksitlerin yıkımı ile oluşan oksijen merkezli radikaller
Azot oksitler	NO·, NO <sub>2</sub>	NO· in-vivo olarak L-Argininden, NO <sub>2</sub> · sigara içilmesi gibi organik maddelerin yanması esnasında oluşur
Peroksinitrit	ONOO	Serbest radikal olmamasına rağmen biyomolekülleri tahrip eder

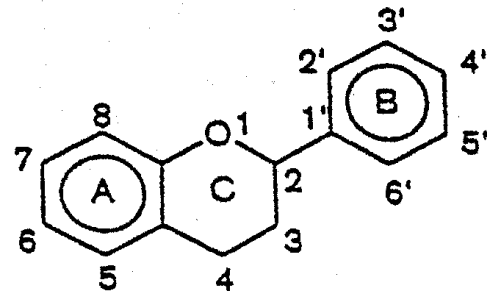
reaksiyona girerek hücre harabiyetine ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Lipidler, özellikle doymamış yağ asitleri, radikallerin tahrip edici etkisine daha fazla maruz kalırlar (6). Lipoprotein partiküllerinin lipid peroksidasyonuna maruz kalmasıyla özellikle LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), lipid oksidasyon ürünleri ve okside LDL oluşur. Aterosklerozda köpük hücrelerinin oluşumunda, aterosklerotik sürecin gelişim ve hızlanmasında okside LDL'nin rolü gösterilmiştir. LDL oksidasyonunun arter duvarındaki mikro ortamda antioksidanların tükendiği zaman meydana geldiği düşünülmektedir (7). Okside LDL aterosklerozda tüm aşamalarda kritik rol oynar (1) Makrofajlar ve düz kas hücreleri için kemotaktik etki gösterir, monositlerin endotele yapışması ve subendotelial boşluğa girmesine olanak tanır (2). Okside LDL endotel için sitotoksik olup nitrit oksit salınımını ve endotele bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder (3). Ayrıca sitokinler ve büyüme faktörleri oluşumunu indükleyerek plak gelişiminde rol oynar (8). Okside LDL'nin aterogenezdeki kritik rolü kabul edilmekteyken LDL oksidasyonunun *in vivo* olarak değerlendirilmesi teknik ve metodolojik eksikliklerimiz nedeniyle güç olmaktadır. Ateroskleroz patogenezinde *in vivo* olarak oksidatif stresin rolü hakkında son yıllardaki bilgilerimize göre diyetle alınan antioksidanların kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu olabileceği tezi üzerine artmış bir ilgi bulunmaktadır. Epidemiyolojik veriler meyve ve sebze tüketimi ile bazı kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklarda diyetdeki antioksidan içeriğe bağlı olduğu düşünülen risk azalmasından bahsetmektedir (9). Bu hususta diyetle alınan beta karoten, vitamin-E ve vitamin-C gibi antioksidanlar hakkında hatırı sayılır bir ilgi ve çalışma varken, benzer antioksidan

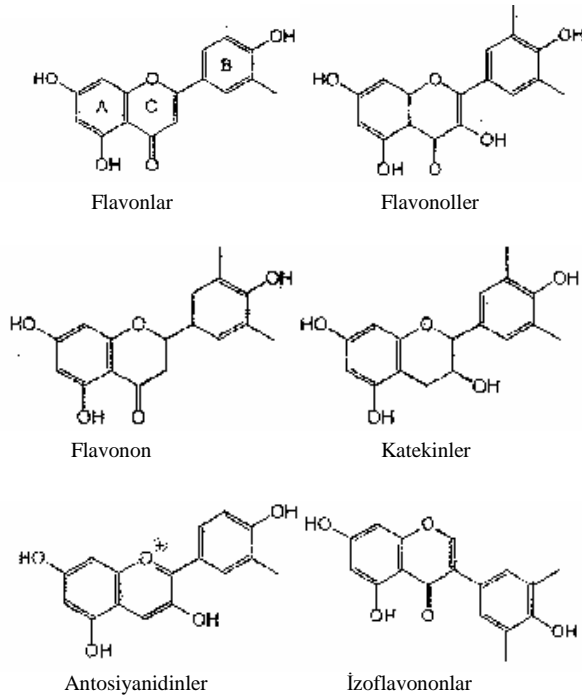
özelliğe sahip geniş bir sınıf olan ve polifenoller olarak adlandırılan bileşikler hakkındaki bilgilerimiz henüz yetersizdir. Polifenoller birçok sebze, meyve, çay ve kırmızı şarap gibi içeceklerde bulunan ve yapısında esas olarak flavonoidler ve fenolik asitler içeren bileşiklerdir.

### Kimyasal Yapıları ve Biosentezleri:

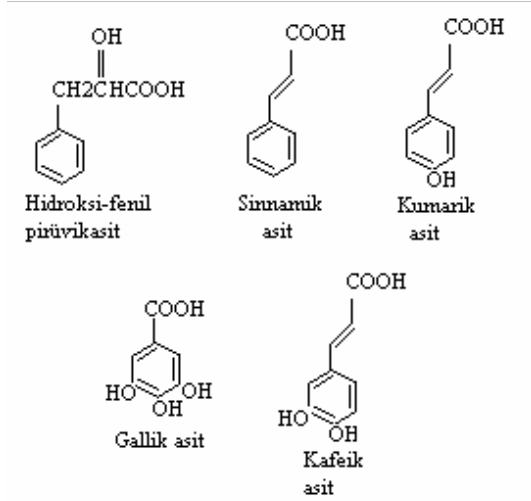
Flavonoidler oksijen içeren bir piren halkasına bağlı iki benzen halkasından oluşmaktadır (Şekil 1). 4000'in üzerinde doğal kaynaklı flavonoid tanımlanmıştır. Piren halkasındaki varyasyonlara bağlı olarak flavonoidler, flavonlar, katekinler, antosiyanidinler ve izoflavonoidler olarak; benzen halkalarındaki yapıya göre de fenolik hidroksiller, O-şekerler, metoksi grupları, sulfatlar ve glukronitler olarak sınıflandırılmaktadırlar (Şekil 2). Bununla birlikte diyetdeki flavonoidler fenolik asitlerden ayrı düşünülemez. Çünkü bu bileşikler sıklıkla birlikte bulunur ve redoks potansiyelleri benzerdir (10).

Fenolik asitler bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan ve yapılarında bir veya daha fazla hidroksil yapıli aromatik halka bulunduran bileşiklerdir (Şekil 3).

**Şekil 1.** Flavonoidlerin temel yapısı



Şekil 2. Flavonoit alt sınıfları



Şekil 3. Bitkisel kaynaklı bazı fenolik asit çeşitleri

Polifenoller birkaç yoldan etkinlik gösterirler. Bunlardan en önemlisi bu bileşiklerin serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırarak oluşturdukları “radikal scavenging” etkileridir (11). Bazı antioksidanların serbest radikallerin etkilerini daha diğer yapılarla reaksiyona girmeden, direkt olarak baskılamasına “radikal scavenging” etki denmektedir.

## Diyetsel Alım, Absorbsiyon ve Biyoyararlanımları

Flavonoitlerin absorpsiyonları ve metabolizmaları hakkında henüz ayrıntılı ve tatminkar bilgilerimiz bulunmamaktadır. Bu durum sıklıkla, birçok besinde farklı miktarlarda bulunan flavonoitlerin kantitatif ölçümünde ve metabolitlerinin etkinliğinin in vivo olarak değerlendirilmesindeki teknik güçlüklerle bağlantılıdır (10). Antioksidanların kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmakta olsa da bu ilişki temel olarak, diyetle alınan flavonoitlerin absorpsiyonu gerektirir. Ayrıca flavonoitlerin absorpsiyonu sonrası yapısal olarak antioksidan özelliklerinin de inhibe olmaması gerekir. Holman ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada bir flavonol olan kuersetin’in insanlarda kayda değer miktarlarda absorbe olabildiği gösterilmiştir (12). Farklı diyet kaynakları ile alınan benzer flavonoitlerin absorpsiyonları farklılık gösterebilir. Holman ve ark. kuersetin üzerine yaptıkları biyoyararlılık karşılaştırmasında soğanda en yüksek, çayda ise en düşük biyoyararlılık saptamışlardır. Yine bu çalışmanın sonucunda şeker bağı flavonoitlerin ince bağırsaktan hızla absorbe olabildiği belirtilmiştir. Uzun eliminasyon yarı ömrü nedeniyle kuersetin içeren gıdaların tekrarlayan tüketimi antioksidan kapasitede artışa neden olmuştur (12).

Fenolik asitler bitki hücre duvarındaki lignin polimerlerinde bulunur ve yapısal stabilitede rol alır. Bazı içeceklerde ve özel besin türlerindeki fenolik asit seviyelerinin kantitatif edildiği birçok çalışma olmasına rağmen fenolik asitlerin sınıflandırılması bitki çeşitliliği, genetik ve iklimsel değişiklikler nedeniyle standardize edilememiştir.

Tablo 2’de bazı sebze, meyve ve tahıllardaki fenolik içerik gösterilmektedir.

Diyetteki fenollerin absorpsiyonu, dağılımı ve metabolizması konusunda insanlarda pek az çalışma yapılmıştır (13). Fenolik asitler plazmada kısa süre bulunmalarına rağmen, bu onların insan sağlığı için faydalı besinsel bileşikler olmaları anlamında potansiyel önemlerini inkar ettirmemektedir. Abu-amsha ve ark. fenolik asitler üzerine yaptıkları bir araştırmada, kafeik asit ve gallik asit

**Tablo 2.** Bazı besinlerdeki fenolik asitler

Kaynak	Bileşikler
Üzüm ve kırmızı şarap	Sinnamik asit deriveleri, flavonoidler
Çay	Gallik asit, kafeik asit ve kompleks polifenoller
Kayısı	Kafeik asit
Kiraz	Kafeik asit, gallik asit
Elma, şeftali	Kafeik asit, kumarik asit ve ferulik asit
Ahududu	Ellagik, gallik ve sinamik asit
Turunçgiller	Sinnamik asit
Zeytin, zeytin yağı	Dihidroksifeniletanol
Patates	Kafeik, gallik ve protocatekuik asit

metaboliti 4-O-metil gallik asit'in kırmızı şarap alımından 1-4 hafta sonra plazmada artmaya başladığını göstermişlerdir. Yapısal olarak fenil propanoid fenollere benzeyen resveratrol'un farelere uzun süre verilmesiyle karaciğer, kalp ve böbrek gibi organlarda biriktiği (14), ayrıca kafeik asit'in tavşanlarda bağırsaktan absorbe olduğu gösterilmiştir. Jacopson ve ark. kafeik asitin insanda absorpsiyon, metabolizma ve atılımını gözlemlemişlerdir (15).

Birçok yönü ile flavonoidlerin ve fenolik asitlerin absorpsiyonları ve metabolizmaları hakkındaki bilgilerimiz henüz yetersizse de, mevcut kanıtlar bu bileşiklerin fizyolojik etkilerini oluşturmak için yeterli konsantrasyonlarda absorbe olabildiklerini göstermektedir.

### Antioksidan Etkinlik ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar oksidatif stresle ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekler gibi görünmektedir. Bu konuda yapılan gözlemsel çalışmalardan en büyüğü olan Hertog ve ark.'nın 7 ülkede ve 16 kohortta 25 yıllık takip çalışmasında flavonol ve flavon tüketimi ile koroner kalp hastalığı mortalite riski arasında ters bir ilişki saptanmıştır (9). Zutphen Elderly Study 'de yüksek miktarlarda (42 mg/gün) flavonol alımı ile koroner kalp hastalığı mortalite riskinde %50'den daha fazla bir azalma kaydedilmiş olup yakın zamanda biten 10 yıllık takip sonuçlarında da benzer sonuçlar alınmıştır (16, 17). Knekt ve ark.'nın 5130 Finli popülasyonda 20 yıllık takibin çalışmasında flavonoid alımı ile koroner kalp hasta-

lığı arasında zayıf zıt bir ilişki bulunmuştur (18). Flavonoidler üzerine yapılan araştırmalarda toplam fenolik içerikleri ile oksijen radikali reabsorbe edebilme kapasiteleri (radikal scavenging) arasında doğru orantı bulunmuştur (19). Bununla birlikte, günümüze kadarki en geniş kohort çalışmasında (The Health Professionals Follow-up Study in US) diyetSEL flavonoid alımı ile total koroner kalp hastalığı arasında, sadece daha önceden koroner kalp hastalığı öyküsü olan erkeklerde, anlamlı olmayan zayıf bir zıt ilişki bulunmuştur (20). Galler bölgesindeki erkek popülasyonda yapılan bir çalışmada da flavonoid alımı ile iskemik kalp hastalığı insidansında artış saptanmıştır (21). Epidemiyolojik veriler flavonoidlerin antioksidan olarak koruyucu etkilerine işaret etse de sonuçlar henüz tatmin edici değildir.

DiyetSEL fenolik asitler ROT ve RAT radikallerini etkisizleştiren fizyolojik antioksidan özellikler taşır. Bu nedenle de kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili patojenik mekanizmalarda polifenolik bileşiklerin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Birçok fenolik bileşiğin *in vitro* antioksidan etkinliği gösterilmiş ve çeşitli gözlemsel çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklara karşı oynadıkları rol desteklenmiştir (Tablo 3). Bununla birlikte bazı epidemiyolojik çalışmalarda ise fenolik asitlerin kardiyovasküler koruyucu etkileri bulunamamıştır.

Spesifik fenolik bileşiklerin *in vitro* LDL oksidasyonu üzerine etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (16, 22). LDL oksidasyonu katalizi için  $Cu^{+2}$  iyonları kullanılan modellerde, en yaygın fenolik asit derivelerinden biri olan sinamik asit derivelerinin güçlü antioksidan etkinlikleri gösterilmiştir (23). Birçok çalışmada kafeik asit, LDL oksidasyonunu önlemede alfa-tokoferol'e sinerjistik bulunmuştur (24). LDL oksidasyonu katalizi için miyogloblin kullanılan modellerde, kafeik asit ve kumarik asit gibi fenolik asit derivelerinin askorbik asitle sinerjistik antioksidan etkinlikleri gösterilmiştir (25). Metal iyonlarının katalizlediği sistemlerde flavonoidlerle de benzer antioksidan etkinlik gösterilmiştir (26). Sağlıklı insanlarda metal iyonları büyük oranda serbest radikal reaksiyonlarını katalize edemeyecek

**Tablo 3.** Fenolik bileşiklerin antioksidan etkinliği üzerine yapılmış insan çalışmaları

Çalışma düzeni	Antioksidan aktivite ölçümü	Sonuçlar	Referans
8 sağlıklı erkek; 9 kontrol; kırmızı ve beyaz şarap(2 hafta)	ex vivo LDL oksidasyonu	Kırmızı şarapla azalmış, beyaz şarapla artmış LDL oksidasyonu	(40)
9 kadın, 11 erkek, kontrollü kırmızı şarap (10 gün)	ex vivo LDL oksidasyonu	Etki izlenmemiş	(41)
Akut kırmızı şarap alımı	Plazma antioksidan kapasite	Artmış antioksidan kapasite	(42)
Akut alkolsüz kırmızı şarap	Plazma antioksidan kapasite	Artmış antioksidan kapasite	(43)
14 erkek, 8 kontrol siyah çay (4 hafta)	ex vivo LDL oksidasyonu	Etki izlenmemiş	(44)
16 erkek ve bayan yeşil ve siyah çay (4 hafta)	ex vivo LDL oksidasyonu	LDL oksidasyonuna etkisiz, yeşil çayla plazma E vitamini düzeylerinde artış	(45)
Sigara içenlerde yeşil çay (1 hafta)	Serbest radikal oluşumu ve DNA hasarı belirleyicileri	Hasar belirleyicilerinde azalma	(46)

şekilde sekestre formdadır, oysa doku hasarında demir ve bakır iyonları gibi geçiş metalleri ortamda bolca bulunur (27) ve aterosklerotik lezyonlarda bu iyonların ölçümü yapılabilir (28). Bu nedenle *in vivo* LDL oksidasyonunda metal iyonlarının oynadığı rol düşünüldüğünde fenolik bileşiklerin oksidasyondan koruyucu etkileri gözardı edilmemelidir. Diyetel fenolik bileşiklerin *in vitro* antioksidan etkileri üzerine birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen sınırlı sayıda *in vivo* çalışma yapılmıştır. Genel olarak bu çalışmalarda kırmızı şarap, üzüm ve çay gibi içeceklerle plazma antioksidan kapasitesinde artış tespit edilmişken bunun mekanizmaları spesifik olarak aydınlatılmamış ve içeceklerdeki fenollerin plazmada radikalleri etkisizleştirmeye yetecek kadar absorbe olduğu varsayılmıştır. LDL oksidasyonunun *in vivo* olarak değerlendirilmesindeki metodolojik güçlükler nedeniyle *in vitro* çalışmaların sonuçları değişken ve şüpheli bulunmaktadır (29).

Son zamanlarda LDL oksidasyonunda reaktif azot ürünlerinden özellikle peroksinitrit (OONO<sup>-</sup>) üzerine artan bir ilgi vardır. Güçlü bir oksidan olan peroksinitrit, hücre membranlarından kolayca diffüze olarak hücrel proteinlere veya DNA gibi hedef moleküllere ulaşarak LDL oksidasyonuna ve doku hasarına neden olabilir (30, 31). Reaktif azot ürünlerinin tirozin'de hasar oluşturması kafeik ve kumarik asit gibi hidroksisinat sınıfından polifenollerle inhibe edilebilmiştir (32). Bununla birlikte bu sonuçlar henüz *in vivo* olarak araştırılmamıştır. Peroksinitritlerle lipoproteinlerdeki tahribat 3-nitrotirozin ölçümü yoluyla değerlendirilebilir ve belki de bu RAT'nin *in vivo* belirleyicisi

olarak kullanılabilir. Bugün için kullanılan tiyobarbitürük asit deneyi ile reaksiyon veren maddeler (TBARS), dien konjugasyonu veya spektrofotometri gibi metodlar özgül ve objektif olmamaları nedeniyle daha az güvenilir yöntemlerdir. Gelecekteki araştırmalarda tereddüte yer bırakmayacak şekilde oksidatif hasarı gösterebilecek spesifik belirleyicilere ve yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu konuda nitratlı veya hidroksillenmiş protein rezidüleri, ROT ve RAT ile oluşan protein tahribatının uygun belirleyicileri olabilir ve bunlar gaz kromatografi-kütle spektrofotometrisi (GC-MS) yöntemi ile yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit edilebilir. DNA'nın oksidasyon/nitasyon stresine maruz kalmasının değerlendirilmesinde DNA'da guanin rezidülerinin 8-hidroksiguanin veya 8-nitroguanin'e modifikasyonu ile bu bileşenlerin idrarda yüksek performanslı lipid kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçümü kullanılabilir. Ayrıca lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi için plazmada veya idrarda GC-MS ile 8-izoprostan ölçümü de kullanılabilir.

### **Diğer Biyolojik Etkinlikler**

Kırmızı şarap, üzüm suyu ve üzüm kabuğundan elde edilen polifenolik bileşiklerin sıçan aortasında endotel bağımlı vazorelaksasyonu uyarıcı gösterilmiştir (33). Bu etki NO-cGMP yoluyla ilişkili olarak düşünülmektedir. Bitkisel kaynaklı kafeik asitle beslenmiş sıçanlarda adenin ile uyarılmış renal hipertansiyonda daha düşük sistolik kan basıncı elde edilmiştir (34). Üzüm polifenollerini verilmiş sıçanlarda trombin ile uyarılmış trombosit agregasyonunda, stenotik köpek koroner arterinde

ise trombosit agregasyonu ve tromboziste azalma tespit edilmiştir (35, 36). Kafeik asit gibi fenolik asitlerin kültüre endotel hücrelerini okside LDL'nin sitotoksik etkilerine karşı koruduğu gösterilmiştir (37). Kafeik asit nükleer transkripsiyon faktörü (NF-κB)'nün spesifik ve potent bir inhibitörüdür (38). NF-κB aktivasyonu birçok inflamatuvar ajanı uyaracağından inhibisyonu polifenollerin antiinflamatuvar özelliklerini açıklayabilir. Geniş kapsamlı *in vitro* ve hayvan çalışmalarının yanında yukarıdaki veriler, fenolik asitlerin antioksidan etkilerinden bağımsız olarak da kardiyovasküler açıdan potansiyel faydalı etkileri olabileceğini vurgulamaktadır.

### Sonuç

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada diyetle alınan polifenolik bileşiklerin vücuttaki mevcut antioksidan savunma sistemine önemli ölçüde katkıda bulunduğu tahmin edilse de bu konudaki kesin ve tatmin edici olmayan bilgilerimiz henüz tanımlanmaya çalışılmaktadır. Bu bileşiklerin insan sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için, spesifik metabolizmalarının ve biyoyararlılıklarının aydınlatılmaya çalışıldığı geniş kapsamlı epidemiyolojik araştırmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmalarda bu konuda iki büyük soruna odaklanılmalıdır. İlki vücut sıvılarında ve dokularında fenolik bileşiklerin hassas ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi, ikincisi ise biyolojik etkinliğin değerlendirilmesinde spesifik metodların geliştirilmesidir. Şimdilik antioksidanlarla yapılan araştırmalarda antioksidan etkinliğin *in vivo* olarak saptanmasındaki uygun metodların eksikliği, bu alanda yapılan çalışmaların en büyük engelini oluşturmaktadır (39).

### KAYNAKLAR

1. WHO-MONICA Project: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization Monica Project: Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583.
2. Rosenfeld ME. Inflammation, lipids, and free radicals: Lessons learned from the atherogenic process. *Semin. Reprod Endocrinol* 1998; 16:249-61.
3. Block G, Patterson B, and Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of epidemiological evidence. *Nutrition and Cancer* 1992; 18:1-29.
4. Ashok BD, Ali R. The aging paradox; free radical theory of aging. *Exp Gerontol* 1999; 34:293-303.
5. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344:721-4.
6. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
7. Heinke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoproteins in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 268-74.
8. Berliner JA, Heinke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Rad Biol Med* 1996; 20: 707-27.
9. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven counties study. *Arch Intern Med* 1995; 155:381-73.
10. Hollman PCH, Katan MB. Dietary flavonoids: Intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Toxic* 1999; 37: 937-42.
11. Kelly E, Anthony R, Dennis J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 572-84.
12. Hollman PCH, de Vries JHM, van Leeuwen SD, Mengelers MJB, Katan MB. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1276-82.
13. Hollman PCH. Bioavailability of flavonoids. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 566-9.
14. Bertelli AAE, Giovannini L, Stradi R, Bertelli A, Tillement JP. Plasma, urine and tissue levels of trans- and cis-resveratrol after short-term or prolonged administration of red wine to rats. *Int J Tissue React* 1996; 18: 67-71.
15. Jacobson EA, Newmark H, Baptista J, Bruce WR. A preliminary investigation of the metabolism of dietary phenolics in humans. *Nutr Rep Int* 1983; 28: 1409-17.
16. Hertog MG, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, and Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1994; 344: 721-4.
17. Hertog MG, Feskens EJM, and Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 1997; 349:699.
18. Knekt P, Järvinen R, Reunanen A, and Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in finland: a cohort study. *Br. Med. J.* 1996; 312: 478-81.
19. Zheng W, Wang SY. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J Agric Food Chem* 2001; 49 (11): 5165-70.
20. Rimm EB, Katan MB, Ascherio a, Stampfer MJ and Willet WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 1996; 125: 384-9.
21. Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC and Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1489-94.

22. Shashidi F, Wanasundara PKJPD. Phenolic antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 32: 67-103.
23. Nardini M, D'Aquino M, Tomassi G, Gentili V, Di Felice M, Scaccini C. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by caffeic acid and other hydroxycinnamic acid derivatives. *Free Rad Biol Med* 1995; 19: 541-2.
24. Laranjinha J, Vieira O, Madeira V, Almeida L. Teo related phenolic antioxidants with opposite effects on vitamin E content in low density lipoproteins oxidized by ferrylmyoglobin: Consumption vs regeneration. *Arch. Biochem Biophys* 1995; 323: 373-81.
25. Vieira O, Laranjinha J, Madeira V, Almeida L. Cholesteryl ester hydroperoxide formation in myoglobin-catalyzed low density lipoprotein oxidation: Concerted antioxidant activity of caffeic and p-coumaric acids with ascorbate. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 333-40.
26. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and pro-oxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. *Free Rad Biol Med* 1997; 22: 749-60.
27. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.
28. Smith C, Mitchinson MJ, Arudma OI, Halliwell B. Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. *Biochem J* 1992; 286: 901-5.
29. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low density lipoprotein oxidation *in vivo*. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 258-65.
30. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitrite oxide: The roles of superoxide, peroxynitrite and carbon dioxide. *Free Rad Biol Med* 1998; 25: 392-403.
31. Leeuwenburgh C, Hardy MM, Hazen SL et al. Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima. *J Biol Chem* 1997; 272: 1433-6.
32. Pannala A, razaq R, Halliwell B, Singh S, Rice-Evans CA. Inhibition of peroxynitrite dependent tyrosine nitration by hydroxycinnamates: Nitration or electron donation? *Free Rad Biol Med* 1998; 24: 594-606.
33. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265: H774-8.
34. Yokozawa T, Zhou JJ, Oura H, Tanaka T, Nonoaka G, Nishioka I. Effects on blood pressure of caffeic acid analogues isolated from *salviae miltiorrhizae radix* in rats with adenine-induced renal hypertension. *Phytother Res* 1995; 9: 105-9.
35. Xia J, Allenbrand B, Sun GY. Dietary supplementation of grape polyphenols and chronic ethanol administration on LDL oxidation and platelet function in rats. *Life Sci* 1998; 63: 383-90.
36. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration wine and grape juice inhibits *in vivo* platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91: 1182-8.
37. Vieira O, Escargueil-Blanc I, Meilhac O, et al. Effect of dietary phenolic compounds on apoptosis of human cultured endothelial cells induced by oxidized LDL. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 565-73.
38. Natarajan K, Singh S, Bruke TR, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- $\kappa$ B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9090-5.
39. Halliwell B. Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: The biomarker concept. *Nut Rev* 1999; 57: 104-13.
40. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma low density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549-54.
41. Sharpe PC, McGrath LT, McClean E, Young IS, Archbold GPR. Effect of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *Q J Med* 1995; 88: 101-8.
42. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity of serum. *Lancet* 1994; 344: 193-4.
43. Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J Nutr* 1998; 128:1003-7.
44. Ishikawa T, Suzukawa M, Ito T, et al. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 261-6.
45. Princen HMG, van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, et al. No effect of consumption of green or black tea on plasma lipids and antioxidant levels and on LDL oxidation in smokers. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 833-41.
46. Klaunig JE, Xu Y, Han C, et al. The effect of tea consumption on oxidative stress in smokers and nonsmokers. *Poc Soc Exp Biol Med* 1999; 220: 249-54.

---

**Geliş Tarihi:**12.06.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Adem EKBUL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD Görükle 16059 BURSA  
ekbuladem@yahoo.com