

Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri

FLAVONOIDS AND THEIR ANTIOXIDANT PROPERTIES

M. Burak Y. ÇİMEN*

*Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, ANKARA

Özet

Yiyeceklerin hazırlanması ve tüketimi esnasında ortaya çıkan major değişikliklerden birisi de oksidasyondur. Antioksidanlar (AO); diyetin temel bir maddesi olan lipidlerin oksidatif bozulmasını önleme yoluyla gıda kalitesini korur. Fenolik bileşikler ve onların bazı türleri otooksidasyonun önlenmesinde çok etkilidirler. Tüm flavonoidler, 3'-4'dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan aktiviteye sahiptir.

Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit, alkoksil, peroksil ve nitrik oksit gibi radikalleri temizleme, demir ve bakır şelasyonu, α -tokoferol rejenerasyonu fonsiyonlarına ek olarak; vazodilatatör, immünstimülan, antiallerjik, östrojenik, antiviral etkileri de söz konusudur. Fosfolipaz-A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu ile anti-inflamatuar özellik gösterirler. Ayrıca, ksantin oksidaz, glutatyon redüktaz, NADH-oksidad ve protein kinaz enzimlerini inhibe ettiklerine dair veriler mevcuttur.

Ortalama yiyeceklerle flavonoid alımının 26 mg/gün olduğu belirlenirken, predominant flavonoidin kuersetin olduğu saptanmıştır. Alınan esas kaynakları; çay (%61), soğan (%13) ve elma (%10) oluşturmaktadır. Bunun yanında Akdeniz kültüründe 10-20 mg/L flavonoid içeren kırmızı şarabın önemli bir kaynak oluşturduğu belirlenmiştir. Soya fasulyesi, yer fıstığı, hardal, pirinç, susam, zeytin, soğan, patates, yulaf, zeytin gibi sık tüketilen gıdalarda flavonoid içerik gösterilmiştir. Adaçayı, kekik, biberiye, karabiber ve karanfil gibi baharatların güçlü AOA'ya sahip oldukları uzun süredir bilinmekte ve gıda korunmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Sarmısak vitaminden zengin bir AO'dur. Kardiyoprotektif etkisinin lipid ve kan basıncını düşürmesi, antiplatelet, AO ve fibrinolitik etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Çay yapraklarından izole edilen kateşin ve derivelinin AO etkinlikleri bilinmekle birlikte düşük dozlarda prooksidan etkilerinin olabileceği de bildirilmiştir.

Sentetik bir flavonoid olan İpriflavon 1960'ların sonlarında üretilmiş ve hayvan besinlerine karıştırıldığında kemikte total Ca^{+2} arttırıldığını gösterilmesi sonucu osteoporoz tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Flavonoidler, Antioksidan aktivite, Gıda antioksidanları

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:296-304

Geliş Tarihi:

Yazışma Adresi: M. Burak Y. ÇİMEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD (Dekanlık Binası)
06100, Sıhhiye, ANKARA

Summary

One of the major alterations that occurs during preparing and consumption of food is oxidation. Antioxidants are one of the principal ingredients that protect food quality by preventing oxidative deterioration of lipids. Phenolic compounds and some of their derivatives are very effective in preventing autoxidation. All flavonoids have antioxidant activity due to their 3'-4' dihydroxy configuration.

Flavonoids and other plant phenolic compounds, have vasodilatory, immune stimulating, antiallergic, estrogenic, antiviral effects in addition to superoxide, alkoxyl, peroxy and NO radical scavenger activity, iron and copper chelation, α -tocopherol regeneration functions. There are some reports on their xanthine oxidase, glutathione reductase, NADH oxidase and protein kinase inhibition.

Dietary flavonoid intake is approximately 26mg daily. Quercetin is the predominant dietary flavonoid. The main sources are, tea (61%), onion (13%), and apple (10%). Red wine which contains 10-20 mg/L flavonoids is an important source in Mediterranean countries. It is demonstrated that frequently consumed food like soybean, peanut, mustard, rice, sesame, olive, potatoes, onion, oats contain flavonoids. It is reported that spices like sage, oregano, rosemary, black pepper and clove have antioxidant activity. Garlic is rich in vitamins and antioxidants. Its putative cardioprotective effects include lipid and blood pressure lowering, antiplatelet, antioxidant and fibrinolytic actions. Although the antioxidant activity of catechin and its derivatives which are isolated from tea leaves a known their prooxidative effects with low doses are also reported.

İpriflavone, a synthetic flavonoid produced at the end of 1960 may increase total calcium in bone and with this result, it may be used in treatment of osteoporosis.

Key Words: Flavonoids, Antioxidant activity, Dietary antioxidants

T Klin J Med Sci 1999, 19:296-304

Yiyeceklerin hazırlanması ve tüketimi esnasında ortaya çıkan major değişikliklerden birisi de oksidasyondur. Beslenme sisteminde diğer değişiklikleri başlatan lipid oksidasyonu, besinlerin kalitesi, besleyiciliği, rengi, kokusu, yapısı ve güvenilirliğini etkiler. Antioksidanlar (AO); diyetin temel bir maddesi olan lipidlerin oksidatif bozulmasını önleme yoluyla gıda kalitesini korurlar. Reaktif oksijen türleri ve AO defans sistemlerinin dengesizliği, biyolojik olarak ilgili makromoleküllerde kimyasal değişikliklerle sonuçlanabilir. Bu dengesizlik, pek çok hastalığın başlangıç ve gelişimi için uygun patobiyokimyasal mekanizma sağlar. Fenolik AO'lar serbest radikal sonlandırıcı ve metal şelatör gibi fonksiyon görürler. Fenolik bileşikler ve onların bazı türleri otooksidasyonun önlenmesinde çok etkilidirler. Bazı bitki fenolikleri son zamanlarda AO olarak kabul edilmekte ve ticari olarak üretilmektedir. Bu açıdan diyetle koruyucu etki sağlayan bu AO'ların gıdalardaki biyolojik mevcudiyetinin ve alınması gereken düzeylerinin bilinmesi önemli görülmektedir (1).

Flavonoidler ve Fenolik Asitler

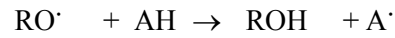
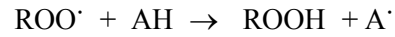
1. Flavanol
2. Flavanone
3. Flavonol
4. Flavone
5. İzoflavonlar
6. Anthocyanidinler şeklinde gruplara ayrılırlar (1,2).

1. Flavonoidlerin Genel Özellikleri

Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit (O[•]), lipid alkoksil (RO[•]) ve peroksil (ROO[•]), nitrik oksit (NO) radikal temizleme, demir ve bakır şelasyonu, ∞-tokoferol rejenerasyonu fonksiyonlarına ek olarak; vazodilatatör, immünstimulan, antiallerjik, östrojenik, antiviral (HSV, HIV, influenza ve rinovirüslere karşı) etkileri de söz konusudur (2-7). Fosfolipaz-A₂, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu ile antiinflamatuvar özellik gösterirler (8-12). Kuersetin ve rutin gibi major flavonoidlerin, serum trigliserit seviyesini ve platelet agregasyonunu azaltarak antitrombolitik etki göstermeleri yanında kuersetin, meme kansinoma p53 tümör supressör geninde

down-regülasyon yapar (13). Kuersetinin ovarian kansinoma hücrelerinde transforming growth faktör-B₁ üretiminin düzenlenmesi ile olabilen inhibitör aktivitesi gösterilmiştir (14). Yeni tanımlanan bir flavonoid bileşik olan 3-Hidroksifarrerolün, 10M konsantrasyonda süperoksit anyonunun (O[•]₂) nötrofil ürünlerini tetiklemesini azaltması, nötrofil miyeloperoksidaz ve elastaz salınımını inhibe etmesi, monositlerden TNF-α ve IL-8 salınımını azaltması yoluyla antibakteriyel özellik gösterebileceği bildirilmiştir (15). Ayrıca, ksantin oksidaz, glutatyon redüktaz, NADH-oksidad, protein kinaz gibi bazı enzimleri inhibe ettiklerine dair veriler de mevcuttur (2-4,16-18).

Flavonoidler, glikozidler gibi canlı hücrelerde ortaya çıkarlar, sıcak asit ve enzimlerle sırasıyla aglikon ve şekere parçalanabilirler (1,19). Fenolik AO (AH), lipid radikallere, hızla H⁺ vermesi şeklinde lipid oksidasyonu ile etkileşir. Görevi lipid peroksi (ROO[•]) ve alkoksil (RO[•]) radikalini parçalamak ve böylece lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktır.



Sonuçta oluşan fenoksi radikali yeni bir serbest radikal oluşumunu başlatmamalı veya zincir reaksiyonu ile hızlı bir oksidasyona maruz kalmamalıdır. Bu yönden fenolik AO'lar mükemmel H⁺ ve e⁻ donörleridir. Oluşan fenoksi radikali aromatik halka etrafında çiftlenmemiş elektronların lokalizasyon değişiklikleri ile dengelenir. Bir fenolün orto veya para pozisyonundaki 2, OH⁻ grubu onun antioksidan aktivitesini artırır. 1-2 dihidroksibenzen derivelerinin etkinliği fenoksi radikalının molekül içi hidrojen bağ stabilizasyonu ile artırılır. Hidroksibenzen derivelerinin antioksidan aktivitesi parsiyel olarak ilk üretilen semikinoid radikalının başka bir lipid radikal reaksiyonu aracılığıyla bir kinona okside olabilmesi olaylarına dayanır. Aynı zamanda bir kinon veya hidrokinon molekülüne dönüşebilir (1,19).

B halkasındaki hidroksilasyon, antioksidan aktiviteye (AOA) katkıda bulunur. Tüm flavonoidler, 3'-4'dihidroksi konfigürasyonu ile AOA'ye sahiptir. Robinetin ve mirisetin 5' pozisyonunda ek OH⁻

grubuna sahiptirler. Bu antioksidan aktivitenin güçlenmesine sebep olur. Fisetin ve kuersetin 5' pozisyonunda OH⁻ grubu taşımazlar. Naringenin ve hesperitin B halkasında tek OH⁻ grubu içerir ve daha az antioksidan aktiviteye sahiptirler. B halkasının hidroksilasyonu antioksidan aktivite için önemlidir. Diğer önemli özellikler, 4. pozisyonunda bir karbonil grubu ve 3' ve/veya 5' pozisyonunda OH⁻ gruplarıdır. İzoflavonlarda 4' ve 5' pozisyonlarda OH⁻ grubunun varlığı, belirgin AOA için gereklidir. Örneğin; genistenin. Fenolik asitler ve onların esterlerinin antioksidan aktiviteleri molekül içerisindeki OH⁻ grubu sayısına bağlıdır (1,2,20).

İnsanlarda flavonoidlerin absorpsiyon ve metabolizması ile ilgili farklı farmakokinetik özelliklerin varlığı düşünülmektedir. Kateşinler, oral alımı takiben bağırsaklardan absorbe edilir. İnsanlarda önemli miktarlarda kuersetinin absorbe edildiği ve absorpsiyonun glukoz konjugasyonu ile arttığı bildirilmektedir (21). Ratlardaki diyet çalışmaları flavonoidlerin sadece %20'sinin gastrointestinal sistemden absorbe edildiğini göstermiştir. Naringenin ve hesperidinin glikozid halinde veya glikozid bağlarının kırılarak aglikon halde absorbe edildiklerine dair bulgular mevcuttur (22). Plazma seviyeleri uygulamadan sonra 2 saat içinde pik değerine ulaşır. Kuersetinin plazmada 1µM'ın üzerinde seviyelere ulaşabildiği düşünülmektedir, buna rağmen bulgular çelişkilidir. Flavonoidler çeşitli hidroksiaromatik asitlere dönüştürülerek üriner sistemden elimine edilir. Kateşinlerin major üriner metabolitleri dimetilkateşin glukuronidleri veya bir glukuronid ve bir sulfametil kateşindir Naringenin ve glukuronidlerinin idrarla ekskresyonu benzerdir. Kuersetinin üriner atılımı alınan miktar ve süre ile artış göstermektedir ve atılan fraksiyon %0.29-0.47 olarak bildirilmektedir (2,23,24).

Flavonoidlerin bakır iyonlarıyla kompleks oluşturma kabiliyeti gösterilmiştir. Bu kompleks oluşumu, AO etkilerine bağlanabilir. Metal iyon şelasyonu katalitik olarak inaktivasyon sağlar (1,2).

AOA değerlendirilmesinde değişik yayınlarda farklı metodlara rastlanmaktadır. Trolox Ekvivalent Antioksidan Aktivite (TEAC) olarak adlandırılan çalışmalar, trolox konsantrasyonunu incelenen bileşiğin standart konsantrasyonuna denk düşen antioksidan potansiyel ile ölçer (25). TEAC, H⁺ verici AO'ların 734, 645, 815 nm'de ABTS (2-2'-azino-

bis-6-sulfonat) radikal temizleme yeteneklerini yansıtır ve incelenen bileşiğin 1mM konsantrasyonunun antioksidan potansiyeline denk trolox konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır (2).

Faydalı etkilerine zıt olarak flavonoidlerin mutajenik oldukları hakkında da in-vitro veriler bulunmaktadır. Flavonoidlerin biyolojik ve farmakolojik etkileri AO ve prooksidan davranışlarına bağlıdır. Auroma ve ark. (26) bazı fenolik AO'ların DNA, protein ve karbonhidratlarda in-vitro oksidatif hasarı hızlandırabildiğini bildirdiler. Bonet ve ark.(27) yaptıkları bir çalışmada, CuCl₂ ile indüklenen LDL oksidasyonunu Vit C ve flavonoidlerin arttırabildiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, biyolojik moleküllerde fenolik AO'ların prooksidan etkilerini gözönünde bulundurmanın önemli olduğuna dair görüş bildirmektedirler (9,10).

ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) Testi kullanılarak, bazı flavonoidlerin konsantrasyon ve serbest radikal kaynağına bağlı olarak hem AO hem de prooksidan davranabileceği gösterilmiştir. Flavonoidler serbest radikallere karşı AO olarak davranırlar, ama bir geçiş metali varlığında prooksidan aktivite gösterirler. Bu flavonoidlerin AOA'si ve bakırın indüklediği prooksidan aktiviteleri kendi yapılarına bağlıdır (10,28).

Temel Gıda Maddeleri ve Flavonoid İçerikleri

Hertog ve ark. (29) tarafından yapılan bir çalışmada, 5 antioksidan gıda flavonoidi (Flavonoller: Kuersetin, kampferol, mirisetin- Flavonlar: Apigenin, luteolin) seçilmiştir. Sebze, meyve ve Hollanda'da çok tüketilen içeceklerdeki flavonoid içeriği ölçülmüştür. 1985 yılında yaşları 65-84 arasında değişen 805 kişinin çapraz kontrollü diyet öyküleri ile flavonoid alımı hesaplanmıştır. Daha sonra katılımcılar 5 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmada ayrıca, flavonoid alımı ile miyokard enfarktüs insidansı ve koroner arter hastalığı (KAH) mortalitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ortalama günlük 26 mg flavonoid alımının, daha önce 60 yaş ve üzerinde yapılan Dutch çalışması (30) sonuçları (24mg) ile benzer olduğu belirlenirken yiyeceklerdeki predominant flavonoidin kuersetin olduğu saptanmıştır. Alınan major kaynaklar; çay (%61), soğan (%13), elma (%10) şeklinde iken, Dutch diyetinde çay, soğan ve elma total alımın %84'ünü

oluşturmaktadır. Bunun yanında Akdeniz kültüründe 10-20 mg/L flavonoid içeren kırmızı şarabın önemli bir kaynak oluşturduğu belirlenmiştir (29). Flavonoid alımı ve çay tüketimi, KAH'dan ölüm ile ters orantılı iken, soğan ve elma tüketimi KAH mortalitesi ile daha zayıf ilişkili bulunmuştur. Kahve tüketimi ile çay ve flavonoid alımı arasında zıt bir ilişkinin varlığı saptanmıştır. Buna rağmen kahve tüketimi KAH ile bağlantılı bulunmamış ve tüketimin düzenlenmesi; flavonoid ve çay alımı ile KAH mortalitesi arasındaki ilişkiyi değiştirmemiştir. 1985-90 yılları arasında 43 kişi KAH'dan ölümler, enfarktüs hikayesi olmayan 693 kişinin 38'inde fatal veya nonfatal miyokard enfarktüsünün ortaya çıktığı belirlenmiştir. Flavonoid alımı ile KAH mortalitesinin ters orantılı ve miyokard enfarktüsü insidansı ile olan ilişkiden daha güçlü olduğu bulunmuştur .

Bitki fenoller ve flavonoidler önemli AO'lardır ve Akdeniz diyetinde önemli yeri olan kırmızı şaraptaki bu maddelerin varlığı Fransız Paradoksu (aşırı yağlı diyet ile düşük KAH insidansının uyumu) için açıklama olarak önerilmektedir (31). Hayek ve ark (32) tarafından yapılan bir çalışmada kuersetin ve kateşinlerin LDL partiküllerine eter bağıyla bağlanarak oksidasyon ve agregasyona duyarlılığını azalttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda bir flavonoid olan glabridin alımı ile LDL'nin *in vivo* ve *in vitro* oksidasyona duyarlılığının azalması, glabridinin LDL partiküllerine bağlanması sonucunda lipid peroksid ve oksisterol oluşumunu inhibe etmesine bağlıdır (33). Birçok ülkede doymuş yağların aşırı alımı KAH'na bağlı yüksek mortalite ile güçlü olarak ilişkilidir. Ancak Fransa'nın bazı bölgelerinde durum böyle değildir ve bu paradoks kırmızı şarap tüketimine bağlanmıştır. Kırmızı şarap, pekçok flavonoid maddeler içermektedir (flavonoid ve nonflavonoid fenolik maddeler (kateşinler), flavonoller, antosiyaninler ve solubl tanninler) (29,34). KAH gibi aterosklerotik komplikasyonların gelişiminde AO'lardan zengin diyetlerle gerileme olabilmeye ilişkin. Alkollü içeceklerin kardiyoprotektif etkileri; HDL seviyelerini arttırmaları, platelet agregasyonunu inhibe etmeleri ve fibrinolizisi arttırmalarına bağlıdır (35). KAH ve alkol tüketimi üzerine odaklanan farklı çalışmalar, değişik sonuçlar ortaya koymuştur. Kırmızı şaraptaki fenolik maddelerin LDL kolesterolü oksidasyona karşı önemli

ölçüde koruduğu gösterilmiştir (36,37). Kırmızı şaraptaki nonalkolik bileşenlerin AO özellikleri kimyasal ve enzimatik yoldan peroksidatif reaksiyonu azaltarak trombotik eğilimin down-regülasyonu yoluyla ateroskleroze başlangıcını geciktirebilir (29,34,38,39).

Maxwell ve ark.(38) tarafından yapılan bir çalışmada, 10 sağlıklı öğrenci (5 kadın, 5 erkek ortalama yaş 22 yıl, ağırlık 67.3 kg) 2 gruba ayrılarak çalışılmış. Bazal kan örnekleri toplandıktan sonra her katılımcı standart bir yemeği kırmızı şarap ile veya kırmızı şarap olmadan 30 dakika içinde tüketmiş (5-7 ml/kg). 4 saat boyunca seri kan örnekleri alınmış ve serum AOA'leri ölçülmüş. Kırmızı şarap alımından sonra AOA'de 90 dakika içinde hızla yükselen bir pike ulaşılmış. Daha sonra pik yavaş yavaş azalmış, ancak 4. saatte hala anlamlı olarak yüksekmiş. Çalışma yüksek serum AOA'si ile kırmızı şarap alımının bağlantılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca artışlar *in vitro* LDL oksidasyonunun inhibisyonu ile bağlantılı bulunmuştur. Bölümümüzde yaşları 25-33 arasında değişen 11 gönüllü doktorun katılımı ile yapılan benzer bir çalışma sonrası, plazma ve eritrosit örneklerinin antioksidan potansiyel değerleri 1.5 saat sonra anlamlı olarak yükselmiş bulunurken, değerlerin 4.5 saat sonra bazal seviyelere indiği gözlemlendi (40). Frankel ve ark.(34) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, kırmızı şaraptaki fenolik flavonoidlerin, normolipidemik erişkinlerde LDL oksidasyonunu önleme kapasitesi araştırılmıştır. LDL peroksidasyonu 3-8 ve 10µmol/L polifenollerin toplamı ile %60-98 inhibe edilirken konjuge dien oluşumu 2-4µmol / L fenolik madde içeren dilue kırmızı şarap ile %50-75 inhibe edilmiştir. Dilue kırmızı şaraptaki 10µmol/L fenolik içeriğin, LDL oksidasyonunu inhibe eden 10µmol/L kuersetin ile eşit AOA'ye sahip olduğu, aksine α -tokoferolün, kırmızı şarap veya kuersetinin inhibisyon kapasitesinin sadece %60'ını gösterebildiği saptanmıştır. Rijke ve ark. (41) tarafından Hollanda'da yapılan bir çalışmada, 4 hafta süreyle 13 sağlıklı katılımcıya 550 ml kırmızı şarap ve 11 katılımcıya beyaz şarap verilmiş; kırmızı şarabın, LDL'nin Cu^{+2} bağımlı oksidatif modifikasyona duyarlılığını etkilemediği belirlenirken, çalışma sonuçları, kırmızı şarap tüketiminin LDL oksidasyonuna herhangi bir faydalı etkisi olduğunu göstermemiştir. Yine bölümümüzde yaşları 16-20 arasında değişen 10 sağlıklı

öğrencinin katılımı ile gerçekleştirdiğimiz bir çalışmada, bazal açlık kan örnekleri alınımı takiben her öğrencinin 1 g/kg siyah üzüm tüketmesi sağlandı. Daha sonra 2 ve 4. saatlerde tekrar kan alınarak plazma antioksidan potansiyelleri ölçüldü. Plazma antioksidan potansiyellerinin 4. saatte bazal seviyelere göre anlamlı olarak artmış olduğu belirlendi ($p < 0.005$) (42).

Çeşitli meyve sularının AOA'yi artırdığı ve bazı ilaç uygulamalarında biyoyararlanımı değiştirebildiklerine dair bulgular mevcuttur. Ameer ve ark. (22) Oral siklosporin-A (Cs-A) uygulaması ve greyfurt suyu alımı arasındaki farmakokinetik etkileşimlerle ilgili ilginç veriler bildirmişler. Greyfurt suyu Cs-A'yı da metabolize eden sit-P₄₅₀ sistemi ile metabolize olan bazı dihidropiridin kalsiyum kanal blokörlerinin kan konsantrasyonunu artırır. Naringin miktarı, greyfurt suyuna kendi farklı tadını ve ilaç metabolizmasını inhibe etmekten sorumlu olacağı düşünülen özelliğini verir. Bu özellik greyfurt türleri arasında değişiklikler gösterir. Greyfurt suyunun Cs-A'ya karşı kullanılmakta olan ilaçlara göre nontoksik ve daha ucuz olduğu düşünülmektedir. Yee ve ark. (43) 14 sağlıklı erişkinde greyfurt suyunun kan Cs-A konsantrasyonuna etkisini değerlendirdikleri randomize bir çalışma sonucunda, Cs-A'nın dozunu azaltarak tedavi maliyetini düşürmek için greyfurt suyunu önermektedirler. Ancak bu uygulama zararlı olabilir. Cs-A tedavisi ilacın kan konsantrasyonuna bağlı düzenlendiğinden greyfurt suyu eklenmesi Cs-A dozunun kontrolünü güçleştirebileceği gibi ciddi yan etkilere, hatta organ kaybına yol açabilir. Ayrıca, naringinin kan Cs-A konsantrasyonlarına etkisi açık değildir ve naringin miktarının sabit olması mümkün değildir (44).

Soya fasülyesi nutrisyonel ve/veya fonksiyonel nedenler için birçok gıda ürünlerinde kullanılır. Soya unu çeşitli gıda ürünlerinde AO özellikler gösterir (45). AO komponentler; isoflavon glikozidler ve onların deriveleri, tokoferoller, aminoasitler ve peptidler olarak görülmektedir. Soya unundan izole edilen izoflavon glikozidler; genistein, daidzein, glisitein ve 7,4dihidroksi 6-metil izoflavondur (46). Susam yağı diğer bitkisel yağlarla kıyaslandığında yüksek oksidatif stabiliteye sahiptir. Bu spesifik özellikler, geniş ölçüde

sesamol varlığına bağlıdır ve sesamol eser miktarlarda bulunur. Sesamol, butilize hidroksitoluen (BHT) ve butilizehidroksianisol (BHA) kadar etkili bulunmuştur. Pirincin metanolik ekstraktları α -tokoferol ile karşılaştırıldığında yüksek AOA göstermektedir. Aktif bileşik izovitenin olarak karakterize edilmiştir. Pirinç tanelerinin, depolanabilmeleri ve uzun ömürlü olabilmelerinin, tohumun kabuk ve dış yapraklarının AOA'sine bağlı olduğu gösterilmiştir. Hardal fenolik bileşikler içerir. Fenolik asitler ve onların deriveleri, yoğunlaştırılmış tannin formunda ortaya çıkarlar. Hardal unu ve ekstraktlarının güçlü AOA'ye sahip olduğu belirlenmiştir. Fıstığın sıcak metanolik ekstraktlarında, flavonoid olarak dihidrokueretin ve tak-sifelin saptanmıştır. Pamuk tohumunun metanolik ekstraktlarında ise rutin ve kueretin saptanmıştır. Kueretin ve rutin potent AOA'ye sahip olmalarına rağmen rutin nispeten daha düşük aktiviteye sahiptir (1).

Antik çağlardan beri kullanılan ve bazı deneyimlerden sonra bulunan gıdaların dayanıklılığını artırma yöntemleri aynı zamanda AO olarak etkili bitkisel ürünlerin kullanımını kapsamaktaydı. Baharatlar, yüzyıllardır yiyeceklerin lezzetini artırmak ve raf ömürlerini uzatmak amacıyla kullanılmaktadır. Adaçayı, kekik, biberiye ve karanfil gibi baharatların AOA'ye sahip oldukları gösterilmiştir. Karanfilin bitkisel yağlar için en aktif AO olduğu belirlenmiştir (47). Bununla birlikte, adaçayı ve biberiye baharatlar içinde az kokularıyla en etkili AO'lar olarak gösterilmektedirler. Biberiye yapraklarında karnasol, rosmanol ve rosmaridifenol saptanmıştır. Karnasol ve rosmarik asitler en aktif AO içerikler olarak belirlenmiştir. Rosmeridifenol ise BHT'ye yakın AOA gösterir. Kekik, biberiye ile aynı familyadandır. Esas AO bileşiği fenolik glikozid olarak ayrıştırılmıştır. Muskat, 2-allilfenol ve birkaç lignan içerir. Bu bileşiklerin güçlü AOA'ye sahip oldukları bulunmuştur. Bu baharatın yeni ve güçlü bir AO olan kapsisin izole edilmiştir. Karabiber, AO özellikli beş fenolik asit amidi içerir. Bu bileşikler, yağsız, kokusuz, tatsızdır ve α -tokoferolden daha güçlü AOA gösterirler. Zerdeçal, genellikle gıdalarda renk verici olarak kullanılır. Ayrıca; kokusuz, ısıya dayanıklı, AO bir bileşik olan tetrahidrokurkumin içerir (1).

Zeytin ve yaprakları fenolik bileşikler içerirler. Bu bitkinin meyve ve yapraklarından elde edilen ekstraktın vazodilatör, hipotansif, antiromatizmal, diüretik, hipoglisemik ve kolesterol düşürücü olduğu ileri sürülmektedir ve ekstraktta bulunan apigenin, luteolin gibi flavonoidlerin antikomplementer aktivite gösterdiği bildirilmiştir (48). Zeytindeki aktif AO bileşikler henüz detaylı olarak çalışılmamıştır. Renkli soğan çeşitleri beyazlardan daha çok flavonoid içerirler. Dıştaki kuru kabukların kuersetin içerdiği gösterilmiştir. Kırmızı soğan ticari AO'lar kadar etkili olarak bulunmuştur. Tümör promosyonunu engellediği ve mide kanserine riskinde azalmaya sebep olduğu bilinmektedir (49,50). Tatlı patatesten nişasta ve etanol üretimi sırasında elde edilen sıvı, çeşitli fenolik bileşikler içerir. Tatlı patatesin metanol ekstresinin güçlü AOA'ye sahip olduğu gösterilmiştir (51). Potansiyel AO gıda olarak öne sürülen yulafın, AOA'si ise muhtemelen yüksek dihidrokafekasit konsantrasyonuna bağlıdır (1). Sarmısak vitaminden zengin bir AO'dur. Kalp hastalığı ve kanserlerde önemli oranda kullanılmaktadır. Sarmısağın, Akdeniz diyetinin düşük KAH oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Başlıca aktif kısmı, sülfür içeren komponenti allisindir. Onun parçalanma ürünleri sarmısağın kokusunu verir. Kanıtlar sarmısak tozunun kardiyoprotektif olarak kullanımını desteklememektedir. Sarmısağın kardiyoprotektif etkisi lipid seviyeleri ve kan basıncını düşürmesi, antiplatelet, AO ve fibrinolitik etkileri ile ilgilidir (52-54). Kan basıncını düşürücü etkisine ait kanıtların varlığına rağmen mekanizma bilinmemektedir. Kontrollü çalışmalarla güvenilirliğin artırılması gerekmektedir (55).

Çay yapraklarından izole edilen kateşin ve derivelerinin AO etkinlikleri bilinmektedir. Ekstraktlarda, epikateşin (EC), gallokateşin (EGC), epikateşingallat (ECg) ve epigallo kateşingallat (EGCg) bulunmaktadır. Kateşinlerin aktiviteleri EC < ECg < ECG < EGCg şeklindedir. Bu bileşiklerin benzer konsantrasyonda AOA'leri, domuz yağındaki α -tokoferol ve BHA'dan fazladır (1). Hertog ve ark. (29) tüm flavonoidlerin ortalama alımının 26 mg /gün olduğunu ve en önemli kaynağının total alımın %61'i ile çayın oluşturduğunu saptamışlardır. Flavonoid alımı ve çay tüketimi ile KAH'dan ölüm riskinin ters orantılı olduğunu rapor

etmişlerdir. Çayın AO, antitumör, antikarsinogenik etkileri hala araştırılmaktadır. Polifenoller çaydaki bileşiklerden çok hızlı ayrılan gruplardır ve total kuru içeriği yeşil çayda %30-42, siyah çayda %3-10 olarak bulunmuştur (9). Shimoi ve ark.(56) yaptıkları bir çalışmada, çay infüzyonu sonrası flavonoid fraksiyonunun antiklastojenik ve AO etkileri olduğunu göstermişler ve bu fraksiyonda en etkili komponenti luteolin olarak izole etmişlerdir.

Fenton reaksiyonu ile oluşan hidroksi radikale maruz kalan deoksiriboz şeker fragmanlarına ayrılır ve Tiobarbitürik asitle ısıtmakla düşük pH da pembe renk oluşturur. Böylece deoksiriboz, hidrojen peroksit (H_2O_2), Fe^{+3} ve EDTA içeren model sistem, örneklerin prooksidan özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Yen ve ark.(9) yaptıkları bir çalışmada, green, pouchong ve oolong çay ekstreslerinin deoksiriboz hasarı uyarıcı etkileri doz ile artmakta (0.025-0.5 mg) maksimuma ulaştıktan sonra, 0.6-1.75 mg dozunda askorbik asit eklenmeksizin azalmakta olduğunu göstermişlerdir. 0.5 mg ile deoksiriboz oksidatif hasarının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla 3.1-3.1-3.5 kat arttığı gözlenmiş, çayların prooksidan etkileri arasında anlamlı farklılık bulunamamış, siyah çay ekstresinin hasar etkisi diğer 3 çaydan zayıf ve 0.75 mg dozunda kontrol grubunun 2.6 katı olarak belirlenmiştir. Askorbik asit eklenmesi ile deoksiriboz oksidatif hasarın, eklenmeyen sistem ile karşılaştırıldığında 11.7 kat fazla olduğu bulunmuş. 0.125-1.25 mg 3 çay ekstresi askorbik asit içeren karışıma eklendiğinde deoksiriboz degradasyonu uyarılmış, bununla beraber 1.25 mg dan daha yüksek dozlarda azalan oksidatif hasarın, daha yüksek dozlarda ise çay ekstresleri askorbik asit ile indüklendiğinde inhibe olduğu ortaya çıkarılmıştır. Sisteme siyah çay eklendiğinde hasar artışının fazla olmadığı ve doz artımı ile inhibe olduğu belirlenmiştir. Çay ekstresleri düşük dozda deoksiriboz yıkımı üzerine askorbik asit eklenmeden prooksidan etkiler gösterirken etki yüksek dozlarda azalmıştır.

Stadler ve ark. (57) tarafından yapılan kontrollü bir çalışma, kahvenin düşük dozlarda 2'-deoksiguanozinin 8-hidroksi-2'-deoksiguanozine dönüşümünü arttırdığını göstermiştir. 8-OH-Guanozin oluşumu muhtemelen OH° -kahve etkileşimine bağlı olarak dozun artırılmasıyla azalmıştır. Kahve

direkt olarak H₂O₂ oluşumundaki zincirlerle mutajeniktir. Bununla birlikte t-butilhidroperoksitin indüklediği sitotoksosite ve mutajeniteye karşı koruyucu etki gösterir. Böylece kahve, doz, atmosferik O₂, geçiş metalleri gibi parametrelere bağlı olarak mutajenik veya antimutajenik etkiler gösterebilir (9,58). Yaşları 50-69 arasında 552 vaka 1970 ve takip eden 15 yıl boyunca seçilmiş yiyecekler ve stroke arasında ilişkileri araştırmak için izlenmiş ve grup içinde fatal veya nonfatal stroklu 42 vaka belirlenmiş. β karoten alımının yüksek olduğu çeyrekte stroke riskinin daha az olduğu gözlenmiştir. Siyah çay flavonoid alımının %79'ini oluşturmuş, 4.7 veya daha fazla fincan çay tüketimi için stroke rölatif riski 2.6 fincan tüketiminden daha az olarak bulunmuş, vitamin E ve C'nin stroke riski ile bağlantısı bulunamamıştır. Sonuç olarak, flavonoidler ve onların major kaynaklarının alım alışkanlığı stroka karşı koruyucu olabilir denilmektedir (58).

Osteoporoz Tedavisinde Flavonoid Kullanımı

Osteoporoz; azalmış kemik kitlesi ve kemik doku mikro yapısının bozulmasına bağlı kemik kırılma eğiliminin artmasıyla karakterize çok nedenli ve sık rastlanan bir iskelet sistemi hastalığıdır.

Son yıllarda osteoporoz etiyolojisinin daha iyi anlaşılması sonucu birçok tedavi kombinasyonu denenmektedir. İpriflavon 1960'ların sonlarında Macaristan'da üretilmiş ve hayvan besinlerine karıştırıldığında kemikte total Ca⁺² artırdığının gösterilmesi sonucu osteoporoz tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Preklinik çalışmalarla kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği, aynı zamanda formasyon stimülatörü olduğu gösterilmiş ve metabolik kemik hastalıklarında kullanılabileceği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Osteoporoz tedavisinde tavsiye edilen günlük doz 600 mg'dır ve %80 oranında bağırsaktan hızla emilerek metabolitlerine ayrılır (59).

Agnusdei ve ark.(60) tarafından yapılan, 2 yıl süreli çift kör bir çalışmada, postmenopozal ve senil osteoporozda ipriflavonun anlamlı kemik mineral dansite artışına yol açtığını, ilacın çok iyi tolere edilebildiğini ve hastaların oral uygulamaya uyumunun mükemmel olduğunu gösterilmiştir. Civitelli ve ark.(61) ratlar üzerinde 1 ay süreyle

ipriflavon tedavisi ile gerçekleştirdikleri bir çalışma sonucunda, ilacın kemik mineral dansitesinde artışa sebep olduğunu, rezorbsiyon markırlarında anlamlı düzelme ve ağrı üzerine olumlu etkisini vurgulamaktadırlar. Ayrıca, mineral kompozisyonunda değişiklik olmaksızın, erişkin rat kemiklerinin biyomekanik özelliklerinde gelişme sağlandığı gösterilmiştir (61). İpriflavon endojen ve eksojen östrojenin kemikteki etkisini potansiyalize etmektedir ve bu etkinin fitoöstrojen adı verilen doğal flavonoidlerin östrojen reseptörleri ile etkileşmesine bağlı olduğu bilinmektedir (59). Konuyla ilgili kontrollü çalışmalar sürdürülmekte olup ayrıca farklı dozların etkileri hakkında ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Bu bilgilerin ışığında, flavonoidler için her ne kadar prooksidan özelliklerden söz edilse de AO özelliklerinin daha ağırlıklı olarak rol oynadığı görülmektedir. Dolayısıyla radikal aracılı hasar sonucu oluşması muhtemel pek çok hastalıktan korunmada etkin rol oynayabilecekleri düşünülebilir. Ayrıca son yıllarda ilgi odağı haline gelen doğayla barışık yaşamın önemi de bu vesileyle bir kez daha vurgulanabilir. Gelecekte biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılması ile bu bileşiklerin kullanım alanlarının genişletilmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Feredioon S, Janitha PK, Wanasundara PD. Phenolic Antioxidants. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 1992; 32(1):67-103.
2. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-Antioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids Free Radic Biol Med 1996; 20(7):933-56.
3. Chen YT, Zheng RL, Jia ZJ, Ju Y. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. Free Radic Biol Med 1990; 9(1): 19-21.
4. Tsujimoto Y, Hashizume H, Yamazaki M. Superoxide radical scavenging activity of phenolic compounds. Int J Biochem 1993; 25(4): 491-4.
5. Scambia G, Ranelletti FO, Panici PB, Piantelli M, De Vincenzo R, Ferrandina G. Quercetin induces type-II estrogen-binding sites in estrogen-receptor-negative (MDA-MB231) and estrogen-receptor-positive (MCF-7) human breast-cancer cell lines. Int J Cancer 1993; 54(3): 462-6.
6. Van Acker SA, Tromp MN, Haenen GR, van der Vijgh WJ. Flavonoids as scavenger of nitric oxide radical. Biochem. Biophys Res Commun 1995; 214(3): 755-9.

7. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995; 33(12): 1061-80.
8. Lindahl M, Tagesson C. Selective inhibition of group II Phospholipase A2 by quercetin. *Inflammation* 1993; 17(5): 573-82.
9. Yen GC, Chen HY, Peng H.H. Antioxidant and Pro-oxidant Effects of Various Tea Extracts. *J Agric.Food Chem* 1997; 45:30-4.
10. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure- Activity Relationships. *Free Radical Biology and Medicine* 1997; 22(5):749-60.
11. Middleton E, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Biochem Pharmacol* 1992; 43 (6): 167-79.
12. Ferrandiz ML, Alcazar MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 1991; 32(3-4):283-8.
13. Avila MA, Velasco JA, Cansado J, Notario V. Quercetin mediates the down-regulation of mutant p53 in the human breast-cancer cell line MDA-MB468. *Cancer Research* 1994; 54: 2424-28.
14. Scambia G, Panici PB, Ranelletti FO, et al. Quercetin enhances transforming growth factor beta 1 secretion by human ovarian cancer. *Int J Cancer* 1994; 57(2): 211-5.
15. Meloni F, Ballabio P, Gorrioni M, De Amici M, Marena C, Malandrino S. Effects of 3'-hydroxyfarrerol (IdB 1031), a novel flavonoid agent, on phagocyte products. *Inflammation* 1995; 19(6):689-99.
16. Elliot AJ, Scheiber SA, Thomas C, Pardini RS. Inhibition of glutathione reductase by flavonoids. A structure activity study. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 443 (8): 1603-08.
17. Hodncick WF, Bohmont CW, Capps C, Pardini RS. Inhibition of the mitochondrial NADH-oxidase (NADH-coenzyme Q oxidoreductase) enzyme system by flavonoids: a structure-activity study. *Biochem Pharmacol* 1987; 36(17): 2873-74.
18. Cushman M, Nagarathnam D, Burg DL, Geahlen RL. Synthesis and protein-tyrosine kinase inhibitory activities of flavonoid analogues. *J Med Chem* 1991; 34(2): 798-806.
19. Tüzün C. *Organik Kimya*. Ankara: Palme Yayıncılık. 1996: 597-8.
20. Cotellet N, Bernier JL, Henichart JP, et al. Scavenger and antioxidant properties of ten synthetic flavones. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 211-9.
21. Hollman PC, de Vries J;h, van Leeuwen SD, et al. Absorbtion of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6): 1276-82.
22. Ameer B, Weintraub RA, Johnson JV, et al. Flavonone absorbtion after naringin, hesperidin, and citrus administration. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(1): 34-40.
23. Fuhr U, Kummert A.L. The fate of naringin in humans: A key to grapefruit juice-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(4):365-73.
24. Young JF, Nielsen SE, Haraldsdóttir J, et al. Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 87-94.
25. Rice-Ewans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol* 1994; 234:279-83.
26. Auroma O.I, Murcia A. Evaluation of the antioxidant and prooxidant actions of gallic acid and its derivatives. *J Agric Food Chem* 1993; 41:1880-85.
27. Bonet B, Otero P, Viana M, Herrera E. Antioxidant and prooxidant effects of vitamin C and flavonoids on LDL oxidation. Abstracts of papers, VIII Biennial Meeting International Society for Free Radical Research, University of Barcelona, Spain, 1996: 75.
28. Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M. Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legume tissues: Prooxidant and antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine* 1997; 22(5):861-70.
29. Hertog MGL, Feskens JM, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet* 1993; 342:1007-11.
30. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, et al. Estimation of daily intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determination in The Netherlands. *Nutr Cancer* 1993; 20: 21-9.
31. Heller FR, Descamps O, Hondekjijn JC. LDL oxidation: therapeutic perspectives. *Atherosclerosis* 1998; 137: 25-31.
32. Hayek T, Belinky PA, Fuhrman B, Rosenblat M, Vaya J, Aviran M. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2744-52.
33. Belinky PA, Aviran M, Fuhrman B, Rosenblat M, Vaya J. The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents of LDL during its oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 137(1): 49-61.
34. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet* 1993; 341:454-6.
35. Constant J. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox. *Coron Artery Dis* 1997; 8(10): 645-9.
36. Aviran M, Fuhrman B. Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis. *Atherosclerosis* 1998; 137:45-50.
37. Brouillard R, George F, Fougousse A. Polyphenols produced during red wine ageing. *Biofactors* 1997; 6(4): 403-10.
38. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *The Lancet* 1994; 344:193-4.
39. Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, et al. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clinical Chemistry* 1995; 41(1): 32-35.

- 40.Durak I, Çimen MYB, Büyükkoçak S, Kaçmaz M, Öztürk HS. Red wine enhances antioxidant potential in plasma and erythrocytes. *Current Medical Research and Opinion*. (yayınlanmak üzere kabul edildi)
- 41.Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef A. Red wine consumption does not affect oxidizability of low- density lipoproteins in volunteers. *Am J Clin Nutrition* 1996; 63(3):329-34.
- 42.Durak I, Köseoğlu MH, Kaçmaz M, Büyükkoçak S, Çimen MYB, Öztürk HS. Black grape enhances plasma antioxidant potential. *Nutrition Research*. (Yayınlanmak üzere kabul edildi)
- 43.Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ, Dalla C, Beltz SE, Ruiz J, Lowenthal DT. Effects of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *The Lancet* 1996; 345 (8955):955-6.
- 44.Johnston A, Holt D. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *The Lancet* 1995; 346:122-4.
- 45.Wei H, Bowen R, Cai Q, et al. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208(1): 124-30.
- 46.Hammerschmidt PA, Pratt DE. phenolic antioxidants of dried soybean. *J Food Sci* 1978; 43: 557.
- 47.Chipault JR, Mizuno GR, Hawkins JM. The antioxidant properties of natural spices. *Food Res* 1952; 17: 46.
- 48.Pieroni A, Heimler D, Piethers L, van Poel B, Vlietinck AJ. In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive leaves. *Pharmazie*1996; 51(10): 765-8.
- 49.Belman S. Onion and garlic oils inhibit tumor promotion. *Carcinogenesis* 1983; 4(8):1063-65.
- 50.Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Sturmans F. Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology* 1996; 110(1): 12-20.
- 51.Hayase F, Kato H. Antioxidative components of sweet potatoes. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984; 30(1): 37-46.
- 52.Warshafsky S, Kamer R.S, Sivak S,L. Effect of garlic on total serum cholesterol. *Ann Intern Med* 1993; 119: 599-605.
- 53.Silagy C.A, Neil H.A. A meta-analysis of the effects of garlic on blood pressure. *J Hypertens* 1994; 12(4): 463-8.
- 54.Harenberg J, Giese C, Zimmermann R. Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1988; 74(3): 247-9.
- 55.Beaglehole R. Garlic for flavour, not cardioprotection. *The Lancet* 1996; 348:186-7.
- 56.Shimoi K, Masuda S. Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice. *Mutation Research* 1996; 350(1):153-61.
- 57.Stadler RH, Turesky RJ, Muller O, Markovic J, Leong-Morgenthaler PM. The inhibitory effects of coffee on radical-mediated oxidation and mutagenicity. *Mutation Research* 1994; 308(2):177-90.
- 58.Keli SO, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavanoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Int Med* 1996; 156(6):637-42.
- 59.Dinçer G. Osteoporoz tedavisinde flavonoidler ve diğer deneysel ilaç rejimleri. *Aktüel Tıp* 1997; 2(8):531-2.
- 60.Agnusdei D, Adami S, Cervetti R, Crepaldi G, Fantasia L, İsaia GC. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone and Mineral* 1992; 19(1) 1:43-8.
- 61.Civitelli R, Abbasi-Jarhomi SH, Halstead LR, Dimarogonas A. Ipriflavone improves bone density and biomechanical properties of adult male rat bones. *Calcified Tissue International* 1995; 56(3):215-19.