

ANTİOKSİDAN İÇEREN BESİNLER

2. CİLT

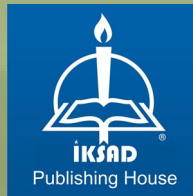
EDİTÖR

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

YAZARLAR

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER



ANTİOKSİDAN İÇEREN BESİNLER

2. CİLT

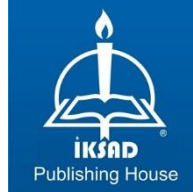
EDİTÖR

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ¹

YAZARLAR

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER



Copyright © 2022 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2022©

ISBN: 978-625-8246-89-6
Cover Design: İbrahim KAYA
Noveember / 2022
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

ÖNSÖZ

Bu kitap ön lisans ve lisans programlarında okutulan biyokimya ve farmakoloji derslerinde eksikliği çekilen kaynak ve ders materyali eksikliğini gidermek amacıyla yazılmıştır. Bu kitapta yer alan konular; lutein, glukozinolatlar ve polifenoller ön lisans ve lisans programlarında kaynak olarak kullanılabilme yetisine sahiptir. Bu kitabın hocalar ve öğrenciler için kaynak olması dileğiyle.

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

TEŞEKKÜR

Bizi kitap yazmaya cesaretlendiren ve ayrıca kitabın hazırlanmasında emeği geçen İKSAD Publishing House yönetim kuruluna ve çalışanlarına da teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ

Ankara-2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
BÖLÜM 1	1
LUTEİN	1
Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ	1
GİRİŞ	3
1. LUTEİN	3
1.1. Lutein'in Emilimi ve Taşınması	4
1.2. Lutein'in Biyoyararlanımı ve Metabolizması	5
1.3. Lutein'in Toksisitesi ve Güvenliği.....	5
2. LUTEİN'İN FARMAKOLOJİK AKTİVİTELERİ	6
2.1. Nöroprotektif Etkiler.....	6
2.2. Oftalmolojik Etkiler	8
2.3. Antimikrobiyal Etkiler	9
2.4. Antibakteriyel Aktivite	10
2.5. Antiviral Aktivite	11
2.6. Kardiyoprotektif Etkiler.....	11
2.7. Karaciğer Hasarında Lutein'in Koruyucu Etkisi	12
2.8. Lutein'in Obeziteye Etkisi	14
2.9. Kolon Hastalıkları.....	15
2.10. Lutein'in Şeker Hastalığına Etkisi	16
2.11. Antiplazmodiyal Etkiler.....	17
2.12. Cilt koruyucu Etkisi	18
2.13. Yara İyileşmesi ve Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkileri.....	20

2.14. Antiosteoporoz Etkileri	21
2.15. Ağız ve Diş Hastalıkları Üzerindeki Etkileri	23
2.16. Bebeklerde ve Çocuklarda Lutein'in Etkileri	24
2.17. Yetişkinler Lutein'in Etkileri	25
3. TERAPÖTİK AJAN OLARAK LUTEİN'İN	
NANOFORMÜLASYONLARI	25
3.1. β -Karoten ile İlaç Etkileşimleri: Güvenlik Endişeleri ve Doz Belirleme.....	28
3.2. Klinik Denemelerde Lutein Kullanımı	29
3.3. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri	31
KAYNAKÇA	33
BÖLÜM 2.....	41
GLUKOZİNOLATLAR.....	41
Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ.....	41
GİRİŞ.....	43
1. GLUKOZİNOLATLAR	43
1.1. Glukozinolatların Genel Özellikleri.....	45
1.2. Glukozinolat İçeren Bitkiler.....	46
1.3. Glukozinolatların Diyetteki Kaynakları.....	47
2. GLUKOZİNOLAT METABOLİZMASI VE	
BİYOYARARLILIĞI.....	47
2.1. Enzimatik Aktivasyon.....	49
2.2. Antimikrobiyal Aktivite.....	50
2.3. Antikanserojenik Aktivite	50
2.4. Antioksidan Aktivite	51
2.5. Guatrojenik Etkileri	52
2.6. Brokolide Bulunan Glukozinolatlar ve Etkileri	52

3. GLUKOZİNOLATLARIN BİTKİLERDE FARKLI ORGAN VE DOKULARINDAKİ DAĞILIMI.....	54
3.1. Biyolojik Aktiviteleri	54
3.2. Toksisite	55
3.3. Haşarata Karşı Koruma Etkisi.....	55
4. GLUKOZİNOLATLARIN PARÇALANMASI İLE AÇIĞA ÇIKAN ÜRÜNLER.....	56
4.1. Glukozinolatların Sindirimi ve Biyoerişilebilirliği	57
4.2. Emilim ve Enterositik Metabolizma	59
4.3. Emilim Sonrası Metabolizma, Doku Dağılımı ve Eliminasyon	59
5. GLUKOZİNOLATLARIN DİĞER ETKİLERİ	60
KAYNAKÇA	62
BÖLÜM 3.....	69
POLİFENOLLER.....	69
Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER.....	69
GİRİŞ.....	71
1. POLİFENOLLER.....	71
1.1. Polifenollerin Biyoyararlanımı	75
2. YAN ETKİLERİ.....	77
2.1. Antioksidan Aktivite	77
2.2. Polifenollerin DNA'yı Kanserojen Kaynaklı Hasara Karşı Koruyucu Etkisi	79
2.3. Polifenollerin Enflamasyondaki Etkileri.....	80
2.4. Polifenollerin İnflamatuar Bağırsak Hastalığına Karşı Etkisi	81
2.5. Polifenoller ve Alerjiler	82
2.6. Atopik Egzama veya Dermatitte Polifenoller	83

3. POLİFENOLLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	84
3.1. Flavonoidler	86
3.2. Kateşinler	87
3.3. Flavonoller, Flavonlar, Flavanonlar.....	90
3.4. Apigenin.....	91
3.5. Quercetin.....	92
3.6. Fisetin.....	95
3.7. Naringenin, Naringin, Hesperetin	96
3.8. İzoflavonlar	98
KAYNAKÇA	103

BÖLÜM 1

LUTEİN

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ¹

¹ Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü,
Adıyaman, Türkiye. sbilgic@adiyaman.edu.tr

GİRİŞ

Lutein, bitkilerde bulunan sarı renkli organik bir renklendiricidir. Karotenoid vitaminidir. Latince lutea (sarı) kökünden gelir. Genellikle besinlerin içeriğinde yer alan lutein, karaton ailesinden bir tür antioksidan olarak bilinmektedir. Sarı renkte olan çeşitli bitkilerde bulunan lutein, insan sağlığına olan faydalarının yanı sıra bitkiler içinde gereklidir. Lutein, mavi ışığı emici özelliğinden dolayı bitkilerde zararlı mavi ışınlarla karşı korur. Doğuştan her insanda bir miktar bulunan lutein yaşlanma ve çevresel faktörler yüzünden zamanla azalır ve vücut tarafından tekrar üretilemez bu nedenle dışarıdan takviye edilmelidir.

1. LUTEİN

Lutein, doğada yaklaşık 700 bileşik içeren karotenoid ailesinin bir üyesi olarak yumurta, lahana, ıspanak, havuç, kereviz, kivi, kadife çiçeği, avokado ve brokoli gibi koyu yeşil veya sarı renkli sebzelerde ve meyvelerde yaygın olarak bulunan önemli bir ksantofil pigmentidir (karotenoid-C₄₀H₅₆O₂) (Nwachukwu et al. 2016). Lutein; bitkiler, bakteriler ve algler tarafından sentezlenen bir karotenoid olup vücutta sentezlenemez. Ayrıca lutein, makula luteada biriktiği ve retinayı oksidatif hasardan koruduğu için göz sağlığı açısından fonksiyonel gıda olarak tavsiye edilmektedir. Lutein, anti-inflamatuvar, antidiyabetik, antioksidan, anti-apoptotik ve antikanser dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bu aktivitelerin yanı sıra lutein'in nöroprotektif, renoprotektif, osteoprotektif ve hepatoprotektif etkilerinde olduğu tespit edilmiştir (Qiao et al. 2018).

Lutein'in yapısı diğer karotenoidlerin yapılarına benzerlik göstermektedir. Genel olarak karotenoidler kimyasal yapılarına göre iki sınıfa ayrılmaktadır. Bunların birincisi karotenler (likopen ve β -karoten dahil saf hidrokarbonlar) ve ikincisi ksantofiller (lutein ve yapısal izomeri zeaksantin gibi oksijen atomları içeren polar bileşikler) olarak bilinmektedirler (Bilgiç et al. 2016).

Yeşil sebzeler ve meyveler gibi karotenoidler açısından zengin yiyecekler yemek, yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskini azaltmaktadır. Bu nedenle, karotenoidleri elde etmek için potansiyel diyet takviyeleri olarak meyve ve sebze çeşitleri kullanılmaktadır. Aynı zamanda lutein; kavun, sarı biber, makarna, mısır, havuç, somon ve balık gibi çeşitli yaygın gıdalara sarı ve turuncu renk veren bir karotenoid pigmentidir. Ayrıca, yumurta sarısı önemli bir lutein kaynağıdır ve yumurta sarısının yüksek yağ içeriği bu bileşiğin emilimini artırmaktadır (Abdel-Aal et al. 2013).

1.1. Lutein'in Emilimi ve Taşınması

Lutein; gözlerde, karaciğerde ve yağ dokusu gibi lipofilik dokularda birikir. Lipoproteinler aracılığıyla kan dolaşımı yoluyla bağırsaktan çeşitli organlara taşınır. Lutein molekülünün polar ve esnek yapısı, lipid taşıyıcıları ve plazma membranları için afiniteyi artırır, bu da onun bağırsakta artan emilimine yol açar (Mapelli-Brahm et al. 2018). Lutein alımı hem basit hem de kolaylaştırılmış difüzyonla gerçekleşir ve temizleyici reseptör sınıfı B1 üyesi (SR-B1) ve bir farklılaşma kümesi 36 (CD 36) gibi kolesterol membran taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleşir. Lutein midede küçük lipid damlacıkları veya veziküller halinde

emülsiyon haline getirildiğinde, safra tuzları ile safra fosfolipidleri tarafından karışık miseller haline dönüştürülür. Daha sonra bu karışık miseller SR-B1 ile enterositler tarafından alınır (Yonekura et al. 2007).

1.2. Lutein'in Biyoyararlanımı ve Metabolizması

Lutein'in biyoyararlanımının, besin kaynağı ve matrisi, yağ içeriği, işleme, pişirme ve diyet lifinden etkilendiği tespit edilmiştir. Sindirim sistemindeki çözünürlüğe bağlı olarak, lutein'in biyoyararlanımı zayıf olsada yaklaşık %10-15 civarındadır. Lutein'in C40 izoprenoid karbon iskeletinin yüksek hidrofobikliği nedeniyle sindirim sıvılarında çözünür hale geldiğinden ağızdan emilimi zayıftır. Lutein ve metabolitleri karaciğer, plazma, retina ve yağ dokusunda bulunur. Bununla birlikte, 3-hidroksi- β , ϵ -karoten-3 insan retinası ve plazmasındaki lutein'in ana metabolitleri olarak bilinmektedir (Handelman et al. 1999).

1.3. Lutein'in Toksisitesi ve Güvenliği

Lutein formülasyonlarının genotoksisitesi üzerinde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Güvenli lutein tüketiminin üst sınırı 20 mg/gün olarak belirlenmiştir. Günlük lutein alımı, 60 kg'lık bir kişi için 120 mg/gün'e eşdeğer olan 2 mg/kg vücut ağırlığı olarak kanıtlanmıştır. Ayrıca, uzun süreli diyetlerde lutein takviyesinin insanlarda herhangi bir olumsuz etkisi olduğu gösterilmemiştir. Aynı zamanda bu çalışmalarda, daha yüksek dozlarda lutein'in (30 mg ve 40 mg/kg vücut ağırlığı) güvenli olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, lutein'in sıçanlarda ve maymunlarda herhangi bir güvenlik endişesi göstermediği rapor edilmiştir (Fatani et al. 2015).

2. LUTEİN'İN FARMAKOLOJİK AKTİVİTELERİ

2.1. Nöroprotektif Etkiler

Lutein, esas olarak doğada ve insan diyetinde bulunan en bol karotenoidlerden biridir. Lutein'in fonksiyonlarını değerlendiren çalışmaların önemli bir kısmı sinir dokuları hakkında yapılmıştır. Bu güne kadar çok sayıda araştırmacı, inflamasyon sırasında retinanın nöronal disfonksiyonlarına karşı lutein'in nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için *in vivo* ve *in vitro* deneysel çalışmalar gerçekleştirmişlerdir (Sasaki et al. 2010). Başka bir çalışmada ise bir antioksidan olarak lutein, endotoksin ile indüklenen üveit sırasında nöroprotektif olduğu, inflamasyonu tetiklediği ve retinal nöral hasarı baskılamak için potansiyel bir koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Lutein, çoklu doymamış yağ asitlerinde çokça bulunur ve membran bölgelerinde değişken şekilde lokalize olmuştur. Bu nedenle lipidleri oksidasyondan korumak için iyi bir şekilde konumlandırılmış durumdadırlar. Lutein, serbest radikal kaynaklı nöral doku hasarlarını baskılar ve hassas bir lipid olan dokosaheksaenoik asit'in (beyinde bulunan yüksek çoklu bir doymamış yağ asidi) oksidasyonunu bloke eder (Widomska and Subczynski 2014). Aynı zamanda bu asidin oksidasyonunun baskılanması neticesinde membran stabilitesi ve akışkanlığı düzelir. Lutein, dokosaheksaenoik asit'in kullanımı için depolanması olanağını sağlar ve böylece anti-inflamatuar bileşiklere daha fazla dönüştürülmesi gerçekleştirilir (Miller et al. 2014).

Ayrıca, başka bir çalışmada lutein'in MPTP'nin (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) neden olduğu apoptotik ölüme ve motor

bozulmaya karşı mitokondriyal hasarı ve oksidatif stresi hafifleterek dopaminerjik nöronları koruduğu gösterilmektedir. Lutein; mitokondriyal bozukluk ve oksidatif stres kaynaklı apoptoz; parkinson hastalığı, huntington hastalığı ve alzheimer hastalığı gibi çoklu nörodejeneratif hastalıkların tedavisine katkıda bulunur. MPTP; mitokondriyal kompleks I'i baskılayarak ve mitokondriyal bağımlı apoptoza katkıda bulunan aşırı hücre içi reaktif oksijen türlerini aktive ederek parkinson hastalığı semptomlarını geliştirmek için en yaygın olarak kullanılan nörotoksindir. Lutein, pro-apoptotik belirteçlerin aktivasyonunu engelleyerek ve anti-apoptotik gen ekspresyonunu artırarak MPTP tarafından tetiklenen nöronal hasarı ve apoptozu baskılar (Nataraj et al. 2016).

Bir başka nöral sendrom olan diyabetik retinopati, erken diyabette görme bozukluğunu tetikleyen nörodejeneratif bir bozukluk olarak kabul edilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada C57BL/6 farelerinde diyabetik retinopati durumunda lutein'in potansiyel faydaları belirlenmiştir. Bu çalışmada diyabetik farelere %0,1 (w/w) oranında lutein verildiğinde diyabetin neden olduğu görme bozukluğuna karşı koruduğu ve lutein'in sürekli tüketiminin vücutta olumlu bir etki ile lokal nörodejeneratif stresi önlediği sonucuna varılmıştır (Honold et al. 2016). Lutein'in, fare modelinde yapılan bir çalışmada ise geçici serebral iskemik hasarla ilgili olarak önemli bir nöro-koruma sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca lutein'in 7,5 ila 30 mg/kg arasında değişen dozlarda geçici serebral iskemik bozukluğa karşı bir antioksidan olduğu kanıtlanmıştır. Belirtilen bu doz aralıklarında lutein'in oksidatif stresi

ve apoptotik hücre sayısını azaltarak sinir hasarını önlediği belirtilmiştir (Sun et al. 2014).

2.2. Oftalmolojik Etkiler

Lutein'in özellikle göz sağlığı üzerinde yapılmış çok sayıda bilimsel çalışmaya göre potansiyel faydaları gösterilmiştir. Aynı zamanda lutein'in ilerleyici aşamalarda görme bozukluğuna ve körlüğe yol açan yaşa bağlı makula hastalığına karşıda oldukça koruyucu olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığın oluşumunu destekleyen en tehlikeli nedenler arasında daha az çilek türü bitkilerin ve yeşil yapraklı sebzelerin tüketimi yer almaktadır (Feng et al. 2019). Lutein'in, hem makula pigment optik yoğunluğu hem de görme keskinliği seviyelerini yükseltmek için önemli bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise 90 kişi üzerinde lutein antioksidan takviyesi denemesi yapılmış ve lutein takviyesinin (10 mg/gün) önemli pozitif etkileri fark edilmiştir (Murray et al. 2013). Ayrıca yaşa bağlı göz hastalığı çalışmalarında uygulanan diyet tedavileri ile gelişmiş makula hastalığının oluşma ihtimalini en aza indirmede lutein'in etkin rolü olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra yaşa bağlı göz hastalıklarında diyet tüketimlerinin küçük bir miktar lutein ile desteklenmesi sonucu bireylerde geç safha makula hastalığında %26 gibi önemli bir düşüş kaydedilmiştir (Chew et al. 2014).

Katarakt; göz sağlığı ile ilgili bir başka ciddi sorun olup ilerleyici görme bozukluğuna, bulanık görmeye ve lens opaklığına neden olabilir. Yapılan *in vitro* deneylerde lutein'in; lens hücresi çoğalmasını ve

göçünü engelleyerek sığır hücrelerinde kataraktlara karşı önleyici bir etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Babizhayev 2016).

Benzer şekilde, çok sayıda çalışmada diyet takviyesi denemeleri sonucu yaşla ilişkili olarak kataraktlara karşı lutein'in olumlu faydaları gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde 10 mg'lık bir dozda lutein'in kataraktlara karşı güçlü aktivite gösterdiği ıspatlanmıştır. Son zamanlarda yapılan iki meta-analiz çalışması sonucunda nükleer katarakt insidansının azalmasının büyük ölçüde lutein alımı ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (Liu et al. 2014).

Ayrıca lutein'in, serbest radikal saldırısının oluşturduğu gözde hipoksiye bağlı hücre hasarında koruyucu bir rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stresin olduğu durumlarda lutein'in birincil savunma işlevi, retinada oksijensiz bir radikal temizleyici olarak hareket etmesidir (Gür and Bilgiç 2022). Benzer şekilde retina ganglion hücrelerinin oksidatif stres ve hipoksiye karşı korunmasında lutein'in etkisi *in vitro* deneysel bir araştırma ile değerlendirilmiştir. Buna göre, retina ganglion hücreleri $CoCl_2$ ile indüklenen kimyasal hipoksiye veya H_2O_2 ile tetiklenen oksidatif strese maruz kaldıklarında lutein'in bunları bozulmadan koruyabileceği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla bu bulgular, lutein'in nöroprotektif bir ajan olarak hareket edebileceğini kanıtlamaktadır (Li et al. 2010).

2.3. Antimikrobiyal Etkiler

Mikrobiyal hastalıklar; yaşamı tehdit edebilecek ciddi hastalıklara neden olabilen ve yüksek yayılma hızı nedeniyle son yıllarda önemli bir

sorun haline gelmiş durumdadır. Bu nedenle bilimsel çalışmalarla antimikrobiyal ajanlar geliştirmenin gerekliliği düşünülmüş ve güçlü antimikrobiyal etkiye sahip çok sayıda biyoaktif bileşik tasarlanmıştır. Karotenoidlerden özellikle lutein ile ilgili yapılan kapsamlı çalışmalar sonucu bakteri, virüs ve mantar patojenlerine karşı bunların aktiviteleri kanıtlanmıştır.

2.4. Antibakteriyel Aktivite

Yapılan çalışmalarda *Vernonia urticifolia* özlerinin fitokimyasal analizi, yeni bir polien metaboliti olan urticifolenin yanı sıra lutein'in ve sitosterol'ün ayrılmasıyla sonuçlandı. Aynı zamanda bu çalışmalardan izole edilen bileşikler, biyosidal aktiviteleri değerlendirmek için çeşitli bakteri suşlarına uygulandı. Elde edilen sonuçlara göre lutein'in, 8 ila 256 µg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus saprophyticus*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* vb. dahil olmak üzere birçok bakterinin hem büyümesini hem de çoğalmasını engellediği tespit edildi. Bu durumda lutein'in bazı bakteriyel hastalıkların tedavisi için kullanılabileceği anlaşılmaktadır. Lutein'in antibakteriyel aktivitesinin mekanizması iyi bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalar neticesinde lutein'in lizozim birikimine (bakteri hücre duvarını sindiren bir bağışıklık enzimi) katkıda bulunabileceği tespit edilmiştir (Kiplimo et al. 2011).

2.5. Antiviral Aktivite

Çok sayıda literatür çalışması sonucu lutein'in olası antiviral işlevleri konusunda değerlendirmeler yapılmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada ise lutein'in hepatit B virüsüne karşı *in vitro* antiviral aktivitesi kanıtlanmıştır. Ayrıca lutein'in antiviral fonksiyonları, stabil HBV üreten insan hepatoblastoma HepG2 2.2.15 hücrelerinde HBeAg, HBsAg ve hücre dışı HBV DNA seviyeleri belirlenerek araştırılmıştır. Lutein'in, HepG2 2.2.15 hücrelerinde HBsAg'nin doza bağımlı salgılanmasını etkili bir şekilde baskıladığı ve ayrıca hücre dışı HBV DNA'yı da inhibe ettiği gözlemlendi. Aynı zamanda bu çalışmada lutein'in HBV promotörlerinin aktivitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir lusiferaz raportör geni kullanıldı. Elde edilen bulgular neticesinde lutein'in tam uzunluktaki HBV promotörünün aktivitesini bloke ettiği kanıtlandı. Bu sonuçlar, lutein'in anti-HBV etkinliğine sahip olduğunu göstermekte ve onun antiviral etkilere HBV transkripsiyon baskılanması yoluyla aracılık edildiğine işaret etmektedir (Pang et al. 2010).

2.6. Kardiyoprotektif Etkiler

Günümüzde kalp hastalıkları; toplam dünya nüfusunun önemli bir kısmının muzdarip olmasına ve 30 yaş üstü yetişkinler için artan ölüm oranlarının gözlenmesine neden olduğundan dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir (Zaccara et al. 2020). Bu konuda karotenoidler, potansiyel kardiyoprotektif özellikleri ve antioksidan etkileri nedeniyle çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Yapılan sistematik bir inceleme sonucu lutein'in ateroskleroz ve inflamatuvar belirteçleri

destekleyebileceği ortaya konulmuştur. Ayrıca bu çalışmalar neticesinde lutein, koroner arter hastalığı olan hastalara anti-inflamatuar etki sağlayabilir ve bu özelliklerin koroner arter problemlerini azaltabileceği kanısına varılmıştır (Chung et al. 2017).

2.7. Karaciğer Hasarında Lutein'in Koruyucu Etkisi

Alkolik karaciğer hastalığı; steatoz, steatohepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açar. Alkol, redoks dengesizliğine neden olan toksik metabolitlere metabolize edilir. Oksidatif stres; kalsiyum homeostazındaki bozukluklar, mitojenle aktive olan protein kinazların ve redoks-duyarlı transkripsiyon faktörlerinin (NF-κB gibi) aktivasyonu ve alkolün neden olduğu karaciğer hasarına yol açan apoptoz gibi karaciğer hücrelerinin inflammatuar yanıtlarına aracılık eder. Bu nedenle, oksidatif stresin azaltılması sonucu, alkolün neden olduğu karaciğer hasarının iyileşmesi sağlanabilir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar sonucu lutein'in; zararlı radikalleri süpürücü ve karaciğeri karbon tetraklorür, etanol ve parasetamol gibi hepatotoksinlerden koruyucu etkisi olduğu kanıtlandı. Bunun yanı sıra lutein uygulamasının; parasetamol ile tedavi edilen sıçanlarda karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonunu ve konjuge dienleri ve hidroperoksitleri azalttığı kaydedildi. Ayrıca lutein'in; alkol ve karbon tetraklorür ile indüklenen karaciğer toksisitesi sırasında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon gibi antioksidan enzimlerin seviyelerini arttırdığı bildirildi. Yapılan başka bir çalışmada etanol uygulamasından 30 dakika önce sonda ile verilen 40 mg/kg lutein'in; oksidatif stres belirteçlerinin (serbest oksijen radikalleri, lipid

peroksidasyonu, protein karbonilleri ve sülfhidril içeriği), karaciğer belirteçlerinin (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz ve alkalın fosfataz), inflamatuvar proteinlerin (NF- κ B, COX-2, iNOS) ve inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , MCP-1, IL-1 β , IL-6) seviyelerini düşürdüğü kaydedildi. Bunun yanı sıra lutein'in sıçanlarda Nrf2 seviyelerini ve antioksidan enzimlerin (katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon, glutatyon-s-transferaz (GST)) aktivitelerini arttırdığı tespit edildi (Du et al. 2015).

Hiperkolesterolemik kobaylarda 12 haftalık lutein takviyesinin (0.1 g lutein/100 g yüksek kolesterolü diyetler (%0.25 kolesterol)) kullanıldığı bir çalışmada NF- κ B'nin DNA bağlama aktivitesini azaltarak hepatik serbest kolesterol ve hepatik TNF- α düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise lutein tedavisinin (40 mg lutein/kg/gün), D-galaktoz ile indüklenen karaciğer hasarı olan farelerin karaciğerindeki iNOS seviyelerini azalttığı kanıtlanmıştır.

Farelerde yapılan bir çalışmada lutein tedavisinin, Nrf2 sinyalleme ile ilişkili antioksidan enzimlerin (NQO1, HO-1 ve GST) seviyelerini artırarak, karaciğerdeki serbest oksijen radikallerini ve malondialdehit seviyelerini azaltarak arsenik kirliliği kaynaklı hepatotoksisiteyi hafiflettiği rapor edildi. Bu nedenle lutein; Nrf2 sinyalinin aktive ederek ve karaciğerde Nrf2-hedef antioksidan enzimlerini indükleyerek oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtları azaltabilir. Böylece lutein, karaciğeri hepatotoksinlere karşı koruyabilir (Li et al. 2015).

2.8. Lutein'in Obeziteye Etkisi

Obezite; enerjisi yoğun gıdaların aşırı alımı ve düşük fiziksel aktiviteden kaynaklanmaktadır. Ayrıca obezite; tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Oksidatif stres ve inflamatuvar faktörlerin seviyeleri, yağ dokusu miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle visceral yağının; insülin direnci ile ilişkisi olduğu ve inflamatuvar mediatörler MCP-1, IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein seviyelerini arttırdığı kanıtlanmıştır. Dolayısıyla bu yağın obezite ile ilişkili olduğu ve hastalık riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda serum lutein ve zeaksantin düzeylerinin serum CRP konsantrasyonları ile ters ilişkili olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde lutein ve zeaksantin serum seviyeleri, Meksikalı Amerikalı ve Afrikalı Amerikalı çocuk ve ergenlerde beyaz Amerikalı çocuk ve ergenlere göre daha yüksek bulundu (Ford et al. 2002).

Başka bir çalışmada ise lutein uygulanan 3T3-L1 hücrelerinde lipid damlacıklarının birikiminin önemli ölçüde azaldığı bildirildi. Ayrıca bu çalışmada lutein'in; protein kinaz B'yi ve ERK'nin fosforilasyonunu baskılayan adiposit farklılaşmasının erken evresi sırasında CCAAT/arttırıcı bağlayıcı protein- α 'yı (CEBP- α) ve peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörü- γ 'yı (PPAR- γ) aşağı regüle ettiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda farklılaşmanın ilk aşamalarını bloke etmenin, olgun adiposit gelişimini ve lipid birikimini azalttığıda kaydedildi.

Birkaç çalışmada ise diyet lutein'i ile serum lutein'nin seviyeleri ve adipozite arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Artan yağlanma lutein'in makulaya verimsiz bir şekilde taşınmasına yol açabilir. Aynı zamanda artan vücut yağının endojen lutein'in oksidatif yıkımını indüklediği ve lipoprotein profilini değiştirerek lutein'in gözün maküler bölgesine dolaşım yoluyla verilmesini etkilediği öne sürüldü.

Bu çalışmalara ek olarak lutein ve zeaksantin uygulamasının lipid profili, oksidatif stres ve inflamasyon yolları üzerindeki olası etkileri belirlendi. Bu parametreler, yüksek yağlı diyet kaynaklı obezitenin bir kemirgen modelinde araştırıldı. Buna göre lutein ve zeaksantin takviyesi, yüksek yağlı diyet alan sıçanların retinalarında serbest yağ asitleri ve oksidatif stres belirteçleri (artan malondialdehit seviyeleri ve azaltılmış antioksidan enzim aktiviteleri) seviyelerini azalttı. Bu takviyeler, vasküler endotelial büyüme faktörü, NF-κB ve hücreler arası adezyon molekülü 1 seviyelerini azalttı ve retina dokularında Nrf2 ve HO-1 protein ekspresyonunu arttırdı, bu da yüksek yağlı diyet kaynaklı retina hasarının hafifletilmesine katkıda bulunmuş olabilir. Sonuç olarak, lutein obezitede retina hasarı için etkili bir tedavi olabilir (Tuzcu et al. 2017).

2.9. Kolon Hastalıkları

Ülseratif kolit, kolon ve rektumun uzun süreli inflamatuvar bir durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda ülseratif kolitli hastaların eritrositlerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek malondialdehit ve daha düşük glutatyon seviyelerini gösterdiği

kanıtlandı. Başka bir çalışmada dekstran sülfat sodyumun neden olduğu ülseratif koliti olan fareler, lutein'in yanı sıra tagetes erecta çiçeklerinin (DHETE) kuru hidroalkolik özü ile beslendi. Elde edilen verilere göre miyeloperoksidaz aktivitesinin ve TNF ve IL-6 seviyelerinin azaldığı kaydedildi. Bu çalışmada ekstrakt'ın; glutasyon seviyelerindeki ve katalaz aktivitesindeki azalmayı tersine çevirdiği ve kolon dokularındaki SOD ve GST seviyelerini normalleştirdiği tespit edildi (Güvenç et al. 2022). DHETE (300 mg/kg), sıçanlarda dekstran sülfat sodyumun neden olduğu kilo kaybını, kolon kısalmasını ve morfolojik değişiklikleri önlemiş oldu. Ayrıca, DHETE'deki lutein konsantrasyonunun %8.2 olduğu tahmin edildi. Bu çalışmalar neticesinde lutein tedavisi ile tersine çevrilen ülseratif kolitin patogenezinde oksidatif stresin yer aldığı gösterilmektedir.

Yapılan bir çalışmada Crohn hastalığı olan bireylerde sağlıklı deneklere göre daha düşük lutein ve zeaksantin seviyeleri tespit edildi. Bu nedenle, lutein ve zeaksantin alımı Crohn hastalığının ilerlemesini önlemek için faydalı olabileceği kanıtlandı. Dolayısıyla, lutein'in gastrointestinal bozukluklar için potansiyel bir tedavi olması beklenebilir (Rumi et al. 2000).

2.10. Lutein'in Şeker Hastalığına Etkisi

Diyabetik popülasyonun serum ve retinasında, düşük lutein seviyeleri fark edilmiştir. Ayrıca diyabetli bireylerde lutein açısından zengin bir diyetin diyabetik retinopati gelişimine karşı koruma sağladığı tespit edilmiştir. Lutein'in retina üzerindeki koruyucu etkileri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Diyabetik retinopati için genetik modeli kullanarak yapılan bir çalışmada uzun süreli lutein takviyesinin erken diyabetik retinopatide retinal inflamasyonu ve fonksiyonel eksiklikleri azalttığı rapor edildi. Başka bir çalışmada ise retina pigment epitel hücrelerinde lutein'in hiperglisemi aracılı oksidatif stres ve antioksidan savunma aktivitesi üzerindeki koruyucu etkisi incelendi. Aynı zamanda lutein tedavisi; serbest oksijen radikallerinin seviyelerini düşürdüğü ve APRE-19 hücrelerinde Nrf2 ve antioksidan enzimler, SOD 2, HO-1 ve katalazın aşağı regülasyonunu tersine çevirdiği bildirildi. Nrf2'nin lutein kaynaklı aktivasyonu, düzenleyici proteinler ERK ve protein kinaz B'nin artan aktivasyonu ile bağlantılı olduğu tespit edildi. Bu bulgular, retinadaki artan lutein konsantrasyonunun, retinayı diyabetin neden olduğu retinopatiden koruyabildiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra meta-analiz çalışmaları sonucu lutein'in ateroskleroz ve inflamatuvar belirteçler için faydalı olabileceği kanıtlanmıştır (Leermakers and Darweesh 2016).

2.11. Antiplazmodiyal Etkiler

Sıtma, dünya nüfusunun çok büyük bir kısmı için ciddi sağlık sorunlarına yol açan plazmodyum türlerinin neden olduğu bir hastalıktır. Birçok plazmodyum türü insan vücudunu etkilemeye duyarlıdır. Ancak bunlar arasında en tehdit edici olanı *Plasmodium falciparum*'dur. Bu konuda yapılan çalışmalarda lutein'in, tek başına veya diğer bileşenlerle birlikte uygulandığında sıtma hastalığına karşı antiplazmodiyal veya koruyucu etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise sıtma hastalarında karotenoidlerin durumu

değerlendirildi ve lutein'in çok önemli yararları olduğu kanıtlandı. Lutein plazmadaki önemli provitamin karotenoid olan beta-karoten'den 3-7 kat daha yüksek medyan konsantrasyonları içeren kan numunelerinde bulunan hayati öneme sahip bir karoten olarak bilinmektedir. Yapılan *in vitro* deneyler yoluyla lutein'in $7,1 \pm 0,20 \mu\text{g}$ dozunda bir antiplazmodiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edildi (Grace et al. 2012).

2.12. Cilt koruyucu Etkisi

Deri, insan vücudunun en hassas organlarından biri olarak kabul edilir ve çok sayıda farklı ajanların varlığında ciddi bozulmalara maruz kalabilir. Bu etkenlerin yol açabileceği sorunlar arasında UV radyasyonları, cilt kanseri ve iltihaplanması, tahriş, cilt kızarıklığı, kafa derisi hastalığı vb. gibi diğer dermatolojik yaralanmalar bulunmaktadır. Oksidatif stres sonucunda DNA, RNA, proteinler, lipitler vb. gibi dermal hücresel bileşenlere kolaylıkla hasar verilebilir. Güneş ışığına maruz kalmak serbest radikaller üretimini ve oksidasyonu ortaya çıkarır, bu durumda hızlı bir antioksidan tepki birincil koruma sağlayabilir. Lutein, güçlü antioksidan özelliklere sahiptir ve güneş ışığına maruz kalma nedeniyle oluşan serbest radikalleri devre dışı bırakarak olası oksidatif hasarı hafifletebilir.

Bu konuda gerçekleştirilen bir çalışmada sıçanlarda oksidatif stresin olumsuz etkilerini düzeltmek için topikal uygulamaların ve diyet takviyelerinin rolü belirlenmeye çalışıldı. Lutein takviyesinin, antioksidan savunma sistemini düzenleyerek yumurtalıkları alınmış sıçanları oksidatif stresten koruduğu tespit edildi. Bu sıçanlarda oluşan

hasar nedeniyle önce oksidatif stres belirteçlerinde bir artış olduğu görüldü. Aynı zamanda lutein takviyesinin, yumurtalıkları alınmış sıçanlarda lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığıda kaydedildi. Ayrıca bu sıçanlarda NF- μ B aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtlarda ve inflamatuvar sitokinlerde (TNF- α , IL-6, IL-8) bir artış tespit edildi. Nrf2 işaretli antioksidan gen ekspresyonunun (HO-1, NQO1) lutein takviyeleri vasıtasıyla tetiklendiği görüldü. Bu verilere ek olarak, çok sayıda araştırmanın sonuçlarına göre güneş ışığına maruz kalmanın antioksidan potansiyelinin önemli ölçüde azalmasına neden olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca antioksidanların cilde UV ışığının neden olduğu oksidatif hasarı hafifletmek için anında tepki verdiği de rapor edilmiştir. Bu durum antioksidanları, ışığın neden olduğu hasarlara karşı hızlı cilt koruyucu maddeler olarak çok önemli hale getirmektedir. Bu konuda literatürde yapılmış çok sayıda hayvan çalışması sonuçlarına göre lutein'in diyetle tüketimi UV ışığının neden olduğu cilt hasarlarına karşı koruma sağladığı görülmektedir. Bu çalışmalar, lutein'in UV'ye maruz kalmanın tetiklediği hiperplazi ve cilt şişmesine (ödem) karşı potansiyel faydaları olduğunda ortaya koymaktadır.

Bu verilere ek olarak yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda da cildin bağışıklık fonksiyonuna zarar veren UV ışığına karşı lutein'in etkili olduğu bildirildi. Ayrıca 10 mg'lık bir lutein dozunun kullanıldığı başka bir çalışmada lutein'in cildin tonlama ve esneklik kapasitesi üzerine etkileri kontrol edildi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lutein'in bu

alanlarda potansiyel faydaları olduğu kanıtlanmış oldu (Ribeiro et al. 2018).

2.13. Yara İyileşmesi ve Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkileri

Bu güne kadar katarakt sonrası engelleri düzetebilecek bir ilacı tanımlayabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada lutein'in *in vitro* deneyler sırasında sığır lens epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Başka bir araştırmada ise sığır merceğinin epitel hücreleri kültürlendi ve ikinci, üçüncü nesil kültürlerle çeşitli konsantrasyonlarda lutein verildi. Epitelyal hücre proliferasyonu üzerindeki lutein'in etkinliğini belirlemek için MTT deneyleri gerçekleştirildi. Lutein, 1 ila 16 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişen çeşitli konsantrasyonlarda uygulandığında hücre proliferasyonunda önemli bir azalmanın olduğu görüldü. Ayrıca bu çalışmalarda 1 veya 2 $\mu\text{mol/L}$ lutein uygulandığında süre uzadıkça yarayı genişlettiği, 4, 8 ve 16 $\mu\text{mol/L}$ lutein uygulandığında ise önemli bir yara iyileşmesinin olduğu gözlemlendi. Başka bir deneysel çalışmada ise lutein'in hücre çoğalmasını, hücre istilasını ve hipoksik meme kanseri hücre göçünü HES1'in aşağı regülasyonu yoluyla inhibe etmedeki etkinliği rapor edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler sonucunda değişen lutein konsantrasyonlarının hücre proliferasyonu ve yara iyileştirme etkinliği tespit edilmiştir. Ayrıca lutein'in, doza bağlı bir şekilde meme kanseri hücrelerinin hem göçünde hem de istilasında önemli bir azalma ile birlikte hücre proliferasyonunu baskıladığı sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada ise N-nitrosodimetilamin kaynaklı fibrozda lutein ve

oligodeoksinükleotitler arasındaki biyokonjugasyon kapasitesi değerlendirilmiştir. Fibrozis, genellikle bağ dokusu elemanlarının birikmesini indükleyen ve sonunda normal hücrelerin çerçevesini yeniden şekillendirip hasara neden olan inflamatuvar reaksiyonlardan meydana gelen bir yara iyileşme süreci olarak karakterize edilmektedir. Aynı zamanda bu araştırmada bir model olarak kültürlenmiş insan retinal pigmenti (ARPE-19) epitel hücreleri kullanılarak, lutein ile oligodeoksinükleotitlerin biyokonjugasyonunun antifibrotik fonksiyonlar üzerindeki etkisini ortaya koymak için yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmada elde edilen verilere göre ARPE-19 hücrelerinde fibrozise yol açan p38 MAPK ekspresyonu, fibronektin, HGF/cMet, kolajen tip I ve ilgili reaktif oksijen türlerinin lutein ve oligodeoksinükleotitler arasındaki biyokonjugasyon tarafından büyük ölçüde baskılandığı fark edildi (Kumar et al. 2015).

2.14. Antiosteoporoz Etkileri

Osteoporoz; insan kemiğiyle ilişkili, kemik kaybı, düşük kemik yoğunluğu, kemik dokusu bozulması ve kemik mikromimarisinde kesinti ile karakterize edilen bir durumdur. Ayrıca kemik gücünün azalmasına ve kırık insidansının artmasına neden olan fizyolojik bir hastalıktır. İnsanlarda kemik kütlesi giderek gelişir ve ergenliğin başlamasıyla zirveye ulaşır, ardından bu dönemin bitiminden sonra tekrar azalmaya başlar. Bununla birlikte, hayvanlarda ve insanlarda bulunan karotenoidlerin kemik üzerinde anabolik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bir karotenoid bileşiği olan lutein'in, yapılan kapsamlı araştırmalar neticesinde osteoporozda rol oynadığı

ortaya çıkarılmıştır. Başka bir çalışmada ise farelerde lutein'in kemik rezorpsiyonu, kemik gelişimi ve femur kemik kütlesi üzerindeki etkileri değişen dozlarda araştırılmıştır. Buna göre lutein'in osteoblast kültürlerinde mineralize kemik nodüllerinin gelişimini önemli ölçüde kolaylaştırdığı kanıtlanmıştır (Bilgiç et al. 2022).

Diğer taraftan, lutein'in fare kalvarisi çukur gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada $1\alpha, 25$ -dihidroksi vitamin D3 aracılı kemik emilimini açıkça inhibe ettiği belirtilmiştir. Buna göre lutein $1\alpha, 25$ -dihidroksi vitamin D3 ile tetiklenen osteoklastların oluşumunu kısıtladığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, lutein'in hem osteoblast oluşumu hem de osteoklast dejenerasyonu üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. İlk aşamada, lutein makrofajlar üzerinde etki eder, osteoklast hücrelerinin sayısını azaltarak kemik bozulmasını azaltır ve sonrasında bu yolla RANKL'a bağlı osteoklast oluşumunu düşük tutabilir. İkinci olarak lutein, RANKL ile indüklenen mRNA ekspresyonunun baskılanmasının yanı sıra osteoblast oluşumu üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Başka bir araştırmada ise maküler lutein'in genç erişkinlerde kemik yoğunluğu artışı üzerindeki rolü ele alınmıştır. Ayrıca sağlıklı yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmaya göre maküler pigment optik yoğunluğunun lomber omurga ve proksimal femurdaki kemik yoğunluğu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu kanıtlandı. Veriler sonucunda kemik mineral yoğunluğu yüksek olan bazı kişilerin genellikle yüksek MPOD'ye sahip gibi görüldüğü belirtilmektedir. Ancak iskelet kütlesi ile serum lutein arasında gözlenen ilişkilerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmayabilir.

Bunun nedeni, maküler pigment ve kemik yoğunluğunun uzun vadeli alışkanlıkları yansıtma olasılığının daha yüksek olmasına karşın, serum lutein'inin kısa vadeli diyet alımını yansıtma olasılığının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca literatürde lutein'in, osteoklastik rezorpsiyonun neden olduğu kemik dokusu bozulmasını önlediği ve kemik iliği hücre kültürleri farelerinde kemik gelişimini desteklediği bildirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmalarda 3, 10 ve 30 μM 'lik çeşitli konsantrasyonlarda lutein'in kemik emme aktivitesi analiz edildi ve sonuçta kemik erimesinde önemli bir azalmaya neden olduğu tespit edildi. Bu çalışmada kemik iliği makrofajlarından oluşan olgun osteoklastların hayatta kalmasında 30 μM 'de lutein aktivitesi değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra kemik indükleyici bir faktör olan mineralize alan, düşükten yükseğe değişen lutein konsantrasyonlarında önemli ölçüde iyileştiği görüldü. Ayrıca, lutein'in gıdalarla birlikte tüketimi, insanlarda kalça kırığını azaltmada faydalı olduğu gösterildi (Bovier and Hammond 2017).

2.15. Ağız ve Diş Hastalıkları Üzerindeki Etkileri

Ağız ve diş hastalıkları, ağızda meydana gelen iltihap ve tahrişler sonucu geliştiği kabul edilir. Buna göre ağız ve diş hastalıkları arasında diş eti enfeksiyonları, ağız kanserleri, çürükler, plaklar ve diş enfeksiyonları görülmektedir. Lutein'in, antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla lutein antioksidan aktivitesi nedeniyle ağız ve diş hastalıklarının oluşturabileceği riskleri en aza indirebilir. Bununla birlikte lutein, sınırlı biyoyararlanıma sahip hafifçe suda çözünebilen lipofilik bir

moleküldür. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar oral veya topikal lutein uygulamalarının ağız hastalıkları olasılığını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca izomer zeaksantin uygulamalarının avantajlarını değerlendirmişlerdir. Kümülatif oral veya topikal lutein ve zeaksantin uygulamaları sonucu oluşan antioksidan aktivite ağız hastalıklarının oluşumuna karşı önemli bir savunma mekanizması olarak kabul edilmektedir (Mitri et al. 2011).

2.16. Bebeklerde ve Çocuklarda Lutein'in Etkileri

Lutein takviyesi sonucu anne sütündeki ve emziren anne plazmasındaki lutein miktarının artması sağlanır. Bu durum yeni doğanlarda plazma lutein konsantrasyonunun yükselmesini beraberinde gerçekleştirir. Ayrıca yapılan çalışmalarda lutein ile takviye edilmiş formülasyonlar kullanan bebeklerde lutein daha az tüketen bebeklere göre retina ve korteks dahil olmak üzere dokulardaki lutein seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Aynı zamanda daha yüksek lutein alımlarının beyin büyümesini ve bilişi arttırdığı kaydedildi. Dolayısıyla uygun anne sütü lutein içeriğini korumak için emziren annelere gerekli desteklerde bulunulmalıdır.

Literatürdeki çalışmalara göre diyetle lutein tüketimi çocukların görsel ve bilişsel gelişiminde önemli bir role sahip olduğu kanıtlandı. Amerikalı yetişkinlerde lutein tüketiminin yetersiz olduğu (1-2 mg/gün), erken ergenlik yıllarında bu miktarın daha da azaldığı rapor edildi (300-500 µg/gün). Bu çalışmalarda elde edilen verilere göre belirli çocukluk eksikliklerinin yaşla birlikte artış göstereceği

kaydedildi. Aynı zamanda çocukluk dönemindeki müdahalelerin yaşam boyu fayda sağlaması beklenmektedir (Stringham et al. 2019).

2.17. Yetişkinler Lutein'in Etkileri

Literatürdeki veriler sonucu bilişsel performansı artırmak için diyetle lutein tüketiminin gerekliliği kanıtlanmış durumdadır. Bununla birlikte, günde 6 mg'dan daha düşük lutein alımları, yaşa bağlı bilişsel bozulma ile karakterize bir bozukluk olan yaşa bağlı makula hastalığının daha fazla görülmesi ihtimalini doğurabilir. Ayrıca randomize klinik bir çalışma olan yaşa bağlı göz hastalığı çok merkezli faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile düşük diyetli lutein takviyeleri (10 mg/gün) olan kişilerde ileri yaşa bağlı makula hastalığının gelişimini doğrulamıştır. Ayrıca, bu çalışmada erişkinlerde bilişi daha iyi bir noktaya getirebilmek için yaşlılara 12 mg/gün lutein diyetle uygulandı. Bu lutein seviyeleri (6-12 mg) uygun gıda seçimleriyle elde edilebilmesine rağmen, Amerikan yetişkin popülasyonlarının büyük kısmı bu tüketimleri karşılayamadığıda belirlendi (Rasmussen and Johnson 2013).

3. TERAPÖTİK AJAN OLARAK LUTEİN'İN NANOFORMÜLASYONLARI

Lutein'in, koyu yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunan hidrofobik karotenoid ailesine ait olduğu bilinmektedir. Ayrıca lutein'in suda çözünürlüğü düşük olmasından, oksijen, ışık ve ısıdan kolayca etkilenmesinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Polivinilpirolidon, soya proteini izolatu ve peynir altı suyu proteini ürünlerindeki lutein kapsülleme ve yüksek basınçlı homojenizasyon kullanılarak

gerçekleştirilir. Bir damlacık içine püskürtülen gözenekli nişasta ve jelatin karışımını kullanan lutein mikro kapsüllemeye göre daha iyi avantajlara sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmalarda lutein kapsülleme yöntemlerinin ilki hidrokispropil ile gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda süperkritik antisolvent yöntemi kullanılarak metilselüloz fitalat elde edildi. İkincisi yüksek basınçlı homojenizasyon yoluyla dermal uygulama için lipid nanoparçacıklarının oluşturulması yoluyla yapıldı. Üçüncüsü ise lutein'in soya proteini izolatu, polivinilpirolidon ve peynir altı suyu proteini ürünleri gibi çeşitli emülgatörlerle emülsifikasyonu yoluyla gerçekleştirildi. Elde edilen biyoaktif maddelerin güvenliğini ve biyo erişilebilirliğini sağlamak için uygun ambalaj malzemelerinin seçilmesi gereklidir. Başka bir çalışmada selenit ile indüklenen kataraktı tedavi etmek için lutein'in topikal nano dağıtımını kullanılarak gerçekleştirildi. Buna göre belirli ölçülerde lutein yüklü nanopartiküller gözlere topikal olarak uygulandığında selenit kaynaklı katarakt insidansının azaldığı rapor edildi. Nano-eklenmiş şekilli lutein'in artan dayanıklılığı, topikal olarak uygulandığında biyoyararlanımının artırılmasına katkıda bulunduğu kanıtlandı. Düşük dozda lutein yüklü zein nanopartikülleri ve yüksek dozda poli (laktik-ko-glikolik asit) nanopartikülleri kullanan grupların genel olarak daha düşük bir performansa sahip oldukları ve istatistiksel olarak anlamlı bir katarakt insidansı azalması sağladığı görüldü (Kılıç et al. 2020).

Diğer sonuçlar ise lutein ile doldurulmuş ve biyotin ile dekorasyonu sağlanmış polimerik nanoparçacıkların retina hücrelerinde lutein emilimini düzelttiğini göstermektedir. Ayrıca yapılan bu çalışmalarda

çeşitli zorluklara rağmen polimerik nanopartiküller; lutein ve biyotin ile başarılı bir şekilde dekore edildi ve bir lutein dağıtıcı araç gibi işlev gördü. Parçacık boyutu 250 nm'den küçük ve yakın aralıklı boyutlara sahip nanoparçacıklar biraraya toplandı. Biotin-konjuge nanopartiküller, daha büyük bir ilaç hacmini kapsülleyebildi ve daha iyi yükleme kapasitesi gösterdi. *İn vitro* hücre alımı deneyleri incelendiğinde biyotinle süslenmiş nanopartiküllerin daha iyi bir lutein absorpsiyonu sağladığı kaydedildi. Ayrıca sitotoksite analizlerinde nanopartiküllerin hücre canlılığını korumada luteinden daha etkili olduğu ortaya konuldu. Yaşa bağlı makula hastalığında ve diğer retina bozuklukları durumunda, biyotin-konjuge nanopartiküllerin seçici ilaç dağıtımını için etkili bir formülasyon olabileceği keşfedildi.

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada lutein yüklü polilaktid-co-glikolid-polietilen glikol-folat yüklü nanoparçacıklar hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Aynı zamanda bu maddenin emiliminde nöroblastoma hücrelerinde önemli ölçüde arttırmıştır. Nanoparçacıklar; stabil konsantrasyonda, iyi dağıtılmış boyutlarda ölçek ve şekillere sahip olarak hazırlanmıştı. Bunun yanı sıra akış sitometrisi, konfokal mikroskopisi ve hücre alım çalışmaları kullanılarak yapılan *in vitro* deneylerde gösterildiği gibi nöroblastom hücrelerinin folat reseptörü aracılı endositoz yoluyla lutein'in hücre alımını arttırdığı görüldü. Sonuç olarak bu çalışmalardan hipoksik-iskemik ensefalopati üzerinde faydalı etkileri olabilen lutein yüklü nanoparçacıkların potansiyel yeni bir terapötik stratejiyi temsil ettiği kanısı çıkarılabilir (Chang et al. 2018).

3.1. β -Karoten ile İlaç Etkileşimleri: Güvenlik Endişeleri ve Doz Belirleme

Karotenoidler arasındaki etkileşimler; absorpsiyon ve postabsorbtif metabolizmalar sürecinde hem insan hem de hayvan çalışmalarında gözlemlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre lutein'in β -karoten absorpsiyonu üzerinde bir inhibitör etkisi olduğunu ancak β -karoten bölünmesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir. İki β -karoten/lutein oranıyla (sırasıyla 2:1 ve 1:2) yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, lutein'in baskın karotenoid olduğu zaman inhibe edici etkisinin daha belirgin olduğu fark edildi. Ayrıca plazma (serum) yanıtı üzerine yapılan çalışmalarda, lutein'in işlevi üzerinde β -karotenin inhibitör etkisi de gözlemlenmiştir.

Diyet karotenoidlerinin olası sağlık etkileri, daha yüksek meyve ve sebze alımına sahip kişilerin koroner kalp hastalığı, felç ve kanser riskinin azaldığına dair epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen bulgulardan kaynaklanmaktadır. Bu gıdalarda varolan birçok fitokimyasal arasından karotenoidlerin kanser ve koroner kalp hastalığı riskinin azalmasında olası bir rolü olabileceği tahmin edilmektedir.

Lutein, insan serumunda bulunan en yaygın ikinci karotenoid olarak yer almakta ve ıspanak, lahana, marul gibi yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda (2-15 mg/100 g) bulunmaktadır. Günlük 5-12 mg lutein alımı faydalı sağlık etkilerinden dolayı önerilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise erken ateroskleroz'un patogenezinine ve koyu yeşil yapraklı sebzelerde, yumurta sarısında ve diğer gıdalarda bulunan bir

pigment olan oksijenli karotenoid lutein'in etkisine odaklanmaktadır (Shegokar et al. 2012).

3.2. Klinik Denemelerde Lutein Kullanımı

Lutein; antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-anjiyojenik özellikleri nedeniyle görsel fonksiyonları desteklediği için maküler pigment olarak adlandırılmaktadır. Lutein; radikalleri süpürücü özellikleri nedeniyle yaşa bağlı makula dejenerasyonu, katarakt ve diyabetik retinopatinin önlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda lutein, oküler komplikasyonların tedavisinde bir gıda ve ilaç olarak da önemlidir (Iraz et al. 2015).

Bu güne kadar insanlar üzerinde çeşitli klinik denemeler yapılmış ve özellikle göz sağlığı konusundaki çalışmalarda lutein'in terapötik potansiyeli değerlendirilmiştir. Bu alandaki bir çalışmada yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastalarda lutein'in 48 hafta boyunca makula pigment takviyesindeki etkileri izlenmiştir. Çalışmadaki tedavi grupları, 10 mg/gün veya 20 mg/gün lutein verilen 107 katılımcıdan oluşturulmuştur. 10 mg lutein grubu dışında, tüm nümune seviyelerinde maküler pigment optik yoğunluğunda (MPOD) önemli bir artış tespit edildi. Kontrol grubunda, tedaviden öncekiyle aynı sonuçlar elde edildi. Tüm tedavi gruplarında görme keskinliği açısından iyileşme kaydedildi. Ayrıca 48 haftada, tüm tedavi gruplarında çok farklı kontrast duyarlılığı olduğu rapor edildi.

Ayrıca, yapılan çalışmalarda ileri yaşa bağlı makula dejenerasyonlu olma riski yüksek olan kişilerde diğer antioksidanlar, mineraller ve

vitaminlerle birlikte lutein'in işlevi gözlemlendi. Aynı zamanda kontrast duyarlılığı açısından önemli ölçüde iyileşmeler kaydedildi. Deney gruplarında maküler pigment değerlerinde kademeli bir artış tespit edildi. Altı aylık lutein takviyesinden sonra, tüm antioksidanların serum konsantrasyonlarının düzeldiği rapor edildi. Buna bağlı olarak serum lutein seviyelerindeki artışın yaşa bağlı makula dejenerasyonunun ilerlemesindeki azalma ile korele olduğu bildirildi.

İnsanların lutein'i sentezleyememelerinden dolayı onu diyet takviyeleri yoluyla dışarıdan almaları gerekir. FAO/WHO komitesi (Gıda Katkı Maddeleri Ortak Komitesi), günlük 2-12 mg/kg lutein alımını tavsiye etmektedir. Bununla birlikte, oküler komplikasyonları önlemek için gereken etkili lutein dozunun, gıda katkı maddeleri ortak uzman komitesi'nin tavsiye ettiği miktarlardan çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, piyasada gıda güvenliği için çeşitli ticari lutein formülasyonları ortaya çıkarılmıştır. Lutein'in biyoyararlanımı açısından onun hidrofobik yapısı, zayıf bağlanması, suda düşük çözünürlüğü, ışığa, ısıya ve oksijen stresine karşı zayıf stabilitesi olumsuz bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda bu sınırlamalar, lutein'in gıda ve ilaç endüstrilerinde kullanımına engel teşkil etmektedir (Boon et al. 2010).

3.3. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Lutein; antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklerinin yanı sıra güvenli kullanımı nedeniyle çeşitli uygulama alanlarında umut verici bir molekül olarak kabul edilmiştir. Bugüne kadar lutein ve onun insan sağlığı üzerindeki yararlı beslenme etkileri hakkında çok sayıda önemli araştırmalar yapılmıştır. Ayrıca birçok bilim adamı başarıyla lutein için nanoteknolojiye dayalı dağıtım sistemlerinin formülizasyonunu sağladı. Bu çalışmalar neticesinde elde edilen kanıtlara göre lutein'in yaşa bağlı çeşitli hastalıklara, kalp hastalıklarına, kataraktlara, ağız hastalıklarına karşı koruma sağlayabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca lutein'in nöroprotektif etkilere, antiplazmodiyal aktiviteye, antihelmintik aktiviteye ve bazı antimikrobiyal aktivite biçimlerine sahip olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra lutein'in nöroprotektif etkisi hakkındaki kanıtlayıcı veriler elde edilmesine rağmen, alzheimer hastalığında ve bilişsel bozukluğu olan bireylerde dokosaheksaenoik asit oksidasyonu tespit edilmiştir. Lutein'in, özellikle göz sağlığı üzerinde birçok potansiyel faydası bulunmaktadır. Aynı zamanda lutein'in, ilerleyici aşamalarda görme bozukluğuna ve körlüğe yol açan yaşa bağlı makula hastalığına ve katarakta karşı oldukça koruyucu olduğu bildirilmiştir (Aktaş and Bilgiç 2020).

Lutein, besin değeri nedeniyle katarakt açısından önleyici etkiler göstermektedir. Lutein'in tek başına veya diğer bileşenlerle birlikte uygulandığında bir antiplazmodiyal etkiye sahip olduğu ve sıtma hastalığına karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, hidrokarbon karotenoidler ve ilgili fitokimyasallar dahil olmak üzere diğer

antioksidanlar ile birlikte lutein'in ve zeaksantin'in basit ve bağımsız etkileri veya sinerjik rolleri bulunmaktadır. Lutein, antioksidan özellikleri ile cildin korunmasında etkin rol oynamaktadır. Bu durumda güneş ışığına maruz kalma sırasında oluşan serbest radikaller etkisiz hale getirilerek olası oksidatif hasarın etkileri azaltılmış olur (Bolla et al. 2020).

KAYNAKÇA

- Abdel-Aal, E. S. M., Akhtar, H., Zaheer, K., Ali, R., (2013). Dietary sources of lutein and zeaxanthin carotenoids and their role in eye health. *Nutrients* 5(4), 1169-1185.
- Aktaş, İ., Bilgiç, S. (2020). Ön lisans toksikoloji II, Ankara: İksadyayınevi.
- Babizhayev, M.A. (2016). Generation of reactive oxygen species in the anterior eye segment. Synergistic codrugs of N-acetylcarnosine lubricant eye drops and mitochondria-targeted antioxidant act as a powerful therapeutic platform for the treatment of cataracts and primary open-an. *BBA Clinical*, 6, 49-68.
- Bilgiç, S., Gür, F. M., Aktaş, İ. (2022). Biochemical and histopathological investigation of the protective effect of lutein in rat kidney exposed to cisplatin. *Medical Records-International Medical Journal*, 4(3), 433-438.
- Bilgiç, S., Özerol, E., Iraz, M., Şahin, N., Tanbek, K., Çığlı, A. (2016). Carbontetrachloride induced acute liver damage and protective effect of n-acetylcysteine on rats with regenerated and non-regenerated liver/Karaciğeri rejenere olan ve olmayan sıçanlarda, karbontetraklorürle indüklenen akut karaciğer hasarı ve n-asetilsisteinin koruyucu etkisi. *Turkish Journal of Biochemistry*, 41(3), 189-197.
- Bolla, P. K., Gote, V., Singh, M., Yellepeddi, V. K., Patel, M., Pal, D., Renukuntla, J. (2020). Preparation and characterization of lutein

loaded folate conjugated polymeric nanoparticles. *J Microencapsul*, 37(7), 502-516.

Boon, C. S., McClements, D. J., Weiss, J., Decker, E. A. (2010). Factors influencing the chemical stability of carotenoids in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 50(6), 515-532.

Bovier, E., Hammond, B. (2017). The macular carotenoids lutein and zeaxanthin are related to increased bone density in young healthy adults. *Foods*, 6(9), 78.

Chang, D., Ma, Y., Cao, G., Wang, J., Zhang, X., Feng, J., Wang, W., (2018). Improved oral bioavailability for lutein by nanocrystal technology: formulation development, in vitro and in vivo evaluation. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology* 46(5), 1018-1024.

Chew, E. Y., Clemons, T. E., SanGiovanni, J. P., Danis, R. P., Ferris, F. L., Elman, M. J., Sperduto, R. D. (2014). Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression AREDS2 report no. 3. *JAMA Ophthalmology*, 132(2), 142-149.

Chung, R. W. S., Leanderson, P., Lundberg, A. K., Jonasson, L. (2017). Lutein exerts antiinflammatory effects in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 262, 87-93.

Du, S. Y., Zhang, Y. L., Bai, R. X., Ai, Z. L., Xie, B. S., Yang, H. Y. (2015). Lutein prevents alcohol-induced liver disease in rats by

modulating oxidative stress and inflammation. *Int J Clin Exp Med*, 8, 8785-8793.

Fatani, A. J., Al-Rejaie, S. S., Abuohashish, H. M., Al-Assaf, A., Parmar, M. Y., Ahmed, M. M. (2015). Lutein dietary supplementation attenuates streptozotocin-induced testicular damage and oxidative stress in diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*, 15, 204.

Feng, L., Nie, K., Jiang, H., Fan, W. (2019). Effects of lutein supplementation in agerelated macular degeneration. *PloS One* 14 (12).

Ford, E. S., Gillespie, C., Ballew, C., Sowell, A., Mannino, D. (2002). Serum carotenoid concentrations in US children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 76, 818-827.

Grace, M. H., Lategan, C., Graziose, R., Smith, P. J., Raskin, I., Lila, M. A. (2012). Antiplasmodial activity of the ethnobotanical plant *Cassia fistula*. *Natural Product Communications*, 7(10), 1263-1266.

Gür, F. M., Bilgiç, S. (2022). A synthetic prostaglandin E1 analogue, misoprostol, ameliorates paclitaxel-induced oxidative damage in rat brain. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 162, 106663.

Güvenç, A. N., Azırak, S., Korkmaz Taştımır, D., Bilgiç, S., Kocaman, N., Özer, M. K. (2022). Microbiological investigation of the

effects of olanzapine with thymoquinone on the intestine. *Adyu J Sci*. 12(1), 106-119.

Handelman, G. J., Nightingale, Z. D., Lichtenstein, A. H., Schaefer, E. J., Blumberg, J. B. (1999). Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. *Am J Clin Nutr*, 70, 247-251.

Honold, P. J., Jacobsen, C., J'onsd'ottir, R., Kristinsson, H. G., Hermund, D. B. (2016). Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Eur Food Res Technol*, 242(4), 211-225.

Iraz, M., Bilgic, S., Şamdancı, E., Özerol, E., Tanbek, K., Iraz, M. (2015). Preventive and early therapeutic effects of β -Glucan on the bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 1505-1516.

Kiplimo, J. J., Everia, C. A., Koorbanally, N. A. (2011). Novel polyene from *Vernonia urticifolia* (asteraceae). *J Med Plants Res*, 5(17), 4202-4211.

Kumar, M. C., Swetha, K. S. (2015). Effect of bioconjugation of oligodeoxynucleotides with lutein on N-nitrosodimethylamine induced fibrosis in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Asian J Biochem*, 10(2), 78-85.

Leermakers, E. T. M., Darweesh, S. K. L. (2016). The effects of lutein on cardiometabolic health across the life course: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 103, 481.

- Li, S. Y., Lo, A. C. Y. (2010). Lutein protects RGC-5 cells against hypoxia and oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 11(5), 2109-2117.
- Li, S., Ding, Y., Niu, Q., Xu, S., Pang, L., Ma, R., Jing, M., Feng, G., Tang, J.X., Zhang, Q., et al. (2015). Lutein has a protective effect on hepatotoxicity induced by arsenic via Nrf2 Signaling. *BioMed Res Int*, 2015, 315205.
- Liu, X. H., Yu, R., Bin-Liu, R., Hao, Z. X., Han, C. C., Zhu, Z. H., Ma, L. (2014). Association between lutein and zeaxanthin status and the risk of cataract: a Meta-analysis. *Nutrients*, 6(1), 452-465.
- Mapelli-Brahm, P., Desmarchelier, C., Margier, M., Reboul, E., Melendez Martinez, A. J., Borel, P. (2018). Phytoene and phytofluene isolated from a tomato extract are readily incorporated in mixed micelles and absorbed by Caco-2 cells, as compared to lycopene, and SR-BI is involved in their cellular uptake. *Mol Nutr Food Res*, 62, e1800703.
- Miller, E., Morel, A., Saso, L., Saluk, J. (2014). Isoprostanes and neuroprostanes as biomarkers of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 572491.
- Mitri, K., Shegokar, R., Gohla, S., Anselmi, C., Müller, R.H. (2011). Lutein nanocrystals as antioxidant formulation for oral and dermal delivery. *Int J Pharm*, 420(1), 141-146.
- Murray, I. J., Makridaki, M., van der Veen, R. L. P., Carden, D., Parry, N. R. A., Berendschot, T. T. J. M. (2013). Lutein

supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 54(3), 1781-1788.

Nataraj, J., Manivasagam, T., Justin Thenmozhi, A., Essa, M. M. (2016). Lutein protects dopaminergic neurons against MPTP-induced apoptotic death and motor dysfunction by ameliorating mitochondrial disruption and oxidative stress. *Nutr Neurosci*, 19(6), 237-246.

Nwachukwu, I. D., Udenigwe, C. C., Aluko, R. E. (2016). Lutein and zeaxanthin: production technology, bioavailability, mechanisms of action, visual function, and health claim status. *Trends Food Sci Technol*, 49, 74-84.

Kılıç, Ö., Aktaş, İ., Bilgiç, S. (2020). *Önlisans toksikoloji kitabı I*, Ankara: İksadyayinevi.

Pang, R., Tao, J. Y., Zhang, S. L., Zhao, L., Yue, X., Wang, Y. F., et al. (2010). In vitro antiviral activity of lutein against hepatitis B virus. *Phytother Res*, 24(11), 1627-1630.

Qiao, Y. Q., Jiang, P. F., Gao, Y. Z. (2018). Lutein prevents osteoarthritis through Nrf2 activation and downregulation of inflammation. *Arch Med Sci*, 14(3), 617-624.

Rasmussen, H. M., Johnson, E. J. (2013). Nutrients for the aging eye. *Clin. Interv. Aging*, 8, 741-748.

- Ribeiro, D., Freitas, M., Silva, A. M. S., Carvalho, F., Fernandes, E. (2018). Antioxidant and pro-oxidant activities of carotenoids and their oxidation products. *Food Chem Toxicol*, 120, 681-699.
- Rumi, G., Szabo, I., Vincze, A., Matus, Z., Toth, G., Mozsik, G. (2000). Decrease of serum carotenoids in Crohn's disease. *J Physiol Paris*, 94, 159-161.
- Sasaki, M., Ozawa, Y., Kurihara, T., Kubota, S., Yuki, K., Noda, K., Tsubota, K., (2010). Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia*, 53(5), 971-979.
- Shegokar, R., Mitri, K. (2012). Carotenoid lutein: a promising candidate for pharmaceutical and nutraceutical applications. *J Diet Suppl*, 9(3), 183-210.
- Stringham, J. M., Johnson, E. J., Hammond, B. R., (2019). Lutein across the lifespan: from childhood cognitive performance to the aging eye and brain. *Current Developments in Nutrition*, 3(7), nzz066.
- Sun, Y. X., Liu, T., Dai, X. L., Zheng, Q. S., Hui, B. D, Jiang, Z. F. (2014). Treatment with lutein provides neuroprotection in mice subjected to transient cerebral ischemia. *J Asian Nat Prod Res*, 16(11), 1084-1093.
- Tuzcu, M., Orhan, C., Muz, O. E., Sahin, N., Juturu, V., Sahin, K. (2017). Lutein and zeaxanthin isomers modulates lipid

metabolism and the inflammatory state of retina in obesity-induced high-fat diet rodent model. *BMC Ophthalmol*, 17, 129.

Widomska, J., Subczynski W. K. (2014). Why has nature chosen lutein and zeaxanthin to protect the retina? *J Clin Exp Ophthalmol*, 5(1), 326.

Yonekura, L., Nagao, A. (2007). Intestinal absorption of dietary carotenoids. *Mol Nut Food Res*, 51, 107-115.

Zaccara, G., Lattanzi, S., Cincotta, M., Russo, E. (2020). Drug treatments in patients with cardiac diseases and epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 142(1), 37-49.

BÖLÜM 2

GLUKOZİNOLATLAR

Doç. Dr. Sedat BİLGİÇ²

² Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü,
Adıyaman, Türkiye. sbilgic@adiyaman.edu.tr

GİRİŞ

Glukozinolatlar, Brassica sebzelerinde yer alan ve ekonomik açıdan önemli ikincil bitki metabolitleridir. Glukozinolatlar ve hidroliz ürünleri insanlarda birçok faydalı etkiye sahiptirler. Bunlar, bitki içeriğinde ve bağırsak mikroflorasında bulunan mirosinaz enzimi ile hidrolize edilirler. Bu şekilde biyolojik aktiviteleri ortaya çıkarabilmektedir. Glukozinolatların parçalanma ürünlerinden biri olan izotiyosiyanatlar bazı kanser türlerinin önlenmesinde önemli roller oynamaktadır. Dolayısıyla glukozinolatların antikanserojenik etkisi bulunmaktadır. Özellikle Brassica sebzelerinin tüketimi akciğer, kolon, prostat, deri, tiroit, pankreas ve mide gibi kanser çeşitleri üzerinde etkilidir. Bunun yanı sıra sağlık açısından oldukça faydalı bir biyoaktif bileşendir.

1. GLUKOZİNOLATLAR

Glukozinolatlar, ilk kez 17. yüzyılın başlarında tanımlanmış olup bitkiler tarafından sentezlenebilen ikincil metabolitlerdir. Aynı zamanda Brassica (Cruciferae) familyasına ait çok sayıda türde bulunan glukozinolatlar sülfür gruplarında sahiptirler. Kimyasal olarak, glukozinolatlar glikoza bağlı tiyohidroksimat-O-sülfonat grubu ve bir alkil, aralkil veya indolil yan zincirinden (R) oluşmaktadırlar. 200'den fazla yan grup tanımlanmış ve literatürde belirtilmiştir.

Genellikle glukozinolatlar kükürt (S) ve azot (N) içeren ikincil bitki metabolitleri olarak bilinmektedirler. Ayrıca bileşen gruplarının yapısında β -D-tiyoglukoz grubu, sülfonlanmış oksim grubu ve

metionin, triptofan veya fenilalanin'den türemiş bir yan zincirde bulunmaktadır. Özellikleri bakımından glukozinolatlar; suda çözünebilen, anyonik, uçucu olmayan ve ısıya karşı stabil bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanı sıra bunların enzimatik parçalanmaya uğramamış ve biyolojik aktiviteye sahip oldukları da bilinmektedir (Agerbirk and Olsen 2012).

Glukozinolatlar; lahana, karnabahar, brokoli gibi Brassica (Brassica, Brassicaceae) sebzelerinde bulunan güçlü kokular ve tatlara sahiptirler. Hardal yağları olarak da tanımlanan glukozinolatların özellikleri 17. yüzyılın başlarından beri bilinmektedir. Dolayısıyla glukozinolatlar; hardal, lahana ve yaban turpu gibi çok sayıda bitkinin doğal bileşenlerini oluşturmaktadır. Ayrıca bu bitkilerin özellikleri; çiğnendiğinde, kesildiğinde ve hasar gördüğünde glukozinolatlardan üretilen hardal yağları vasıtasıyla ortaya çıkmaktadır. Elde edilen doğal kimyasallar bitkilerin zararlılara ve hastalıklara karşı korunmasında sağlayabilir (Gür and Aktaş 2021).

Bitkilerde çiğneme, kesme, ısıtma ve böcek saldırıları gibi dış etkenlere maruziyet sonucu hücrenin parçalanması ile mirosinaz adı verilen bir β -tioglukozidaz enzimi aktivitesi ortaya çıkmaktadır. Mirosinaz enzimi bitkilerde farklı hücrelerde ve farklı hücre içi bölmelerde glukozinolatlardan ayrı olarak depolanmaktadır. Glukozinolatlarda meydana gelen hidroliz ürünleri vasıtasıyla antioksidan, antimikrobiyal ve antikanserojen aktiviteleri gibi çok sayıda biyolojik aktivite oluşabilir. Örneğin; glukozinolatların nötral pH'daki en önemli yıkım ürünleri izotiyosiyanatlardır. Bunlar karsinogenezin başlamasında rol

oynayan faz-1 enzimlerini inhibe edebilir. Ayrıca izotiyosiyanatların hücrel antioksidan aktivite artışında etkin faz-2 enzimlerini indüklemesi antikanserojen aktivitelerin başlıca mekanizmasını oluşturmaktadır (Halkier and Gershenzon 2006).

1.1. Glukozinolatların Genel Özellikleri

Glukozinolatların yan zincirlerinin 120'den fazla aminoasit içerdiği bilinmektedir. Ayrıca glukozinolatların kimyasal yapılarında çeşitli grupların (β -D-tiyoglukoz, sülfonlanmış oksim (-C=NOH)) ve amino asitlerin (metionin, triptofan, fenilalanin veya dallı zincirli aminoasitler) oluşturduğu yan zincirler yer almaktadır. Bu kimyasal yapıdaki yan zinciri meydana getiren aminoasitlerde yada aminoasitlerin sıralanmalarındaki değişiklikler, farklı glukozinolatların oluşmasına yol açabilir. Bunun yanı sıra glukozinolatların farklı özellikleride (suda çözünebilme, anyonik, uçucu olmama ve ısıya karşı stabilite) bulunmaktadır. Ayrıca ekonomik bir değer ihtiva eden Brassica sebzelerinde glukozinolatların temel yapısı belirli gruplardan ve amino asitlerden meydana gelmektedir (Herr and Büchler 2010).

Glukozinolatların yapısında yer alan R yan zinciri, değişken yapıdaki amino asitlerden (alifatik, aromatik veya heterosiklik) meydana gelmiştir. Aynı zamanda bu yan zincirde oluşan ufak değişiklikler, farklı glukozinolatların türemesine yol açabilir. Günümüzde oluşturulan değişiklik neticesinde 100'den fazla bileşik grubu elde edilmiştir. Ayrıca glukozinolatlar yapılarındaki sülfat grubu sayesinde güçlü asidik özellik göstermektedir. Bu durum bitki dokularında yer alan K^+ kasyonu vasıtasıyla dengelenmektedir (Fahey et al. 2001).

1.2. Glukozinolat İçeren Bitkiler

Glukozinolatlar çift çenekli (dikotiledon) angiosperm familyalarına ait bitkilerde yer aldığı bilinmektedir. Bu güne kadar 15 farklı familyada glukozinolat bileşenleri tespit edilmiştir. Bunlar arasında en yaygın olan Capparaceae, Cruciferae, Moringaceae, Resedaceae ve Tovariaceae familyalarıdır. Ayrıca bu familyalar arasında ekonomik önemi olan haçlı çiçekliler (Cruciferae) familyasına ait lahanana, brüksel lahanası, brokoli, tere, turp, karnabahar, kolza, hardal ve şalgam bitkileri bulunmaktadır. Bu familyanın tüm üyelerinde glukozinolat varlığı tespit edilmiş ve sınıflandırılmasında kemotaksonomik kriterler kullanılmıştır. Bunun yanı sıra papaya (*Carica papaya* L.) gibi glukozinolatları daha az bulunduran familyalarda bulunmaktadır (Aktaş et al. 2020).

Glukozinolat bileşenlerin bitkinin içerisindeki dağılımı farklılık göstermektedir. Bu bileşenler daha yaygın olarak tohumda bulunmasına rağmen kök, yaprak ve saplarda da yer aldığı tespit edilmiştir. Total glukozinolat miktarı ve dağılımı bitkinin araştırılan bölümüne göre farklılık göstermektedir. Brassica bitkilerinde total glukozinolat miktarı 500-2000 µg/g aralığında olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu değerler bitkinin yetiştirme koşulları, iklim ve tarımsal faaliyetlere göre de değişiklik göstermektedir. Önemli glukozinolat kaynaklarından kolza tohumu; %40 yağ ve belirgin miktarda protein ve amino asit bulundurarak sanayide ciddi bir yağ ve yem kaynağı olarak kullanılmaktadır (Szymigielska et al. 2000).

1.3. Glukozinolatların Diyetteki Kaynakları

Literatürde yaklaşık olarak 350 cinse ve 3000 türe sahip Brasika bitkilerinin glukozinolat içerikleri hakkında önemli ölçüde veri bulunmaktadır. Glukozinolat içeriği bakımından zengin olan 16 bitki familyası bulunmaktadır. Bunlar arasında Brassicaceae, Capparaceae, Cruciferae ve Caricaceae familyaları en çok bilinenleridir. Bitkilerde glukozinolat miktarı bitkinin bölümlerine ve yaşına göre değişiklik göstermektedir. Bir bitkinin kökleri, yaprakları, sapları ve tohumları incelendiğinde glukozinolat miktarları bakımından farklı sonuçlar elde edilebilir. Bitkilerde glukozinolat düzeylerinin en yüksek olduğu bölümler sırasıyla tohum, kök, yaprak ve sap kısımlarıdır (Aktaş and Gür 2022).

Brasika bitkilerinin barındırdığı glukozinolat miktarı bitkinin bazı kısımlarındaki kuru ağırlığının %1'i olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda farklı bitki tohumlarında kükürt içeriğinin yarısı glukozinolatlarda bulunur ve bitkinin kuru ağırlığının yaklaşık %10'unu meydana getirir. Brassica bitkilerinde glukozinolat miktarı; tohumun özelliğine ve yetiştirme şartlarına bağlı olarak 500-2000 µg/g arasında farklılık göstermektedir (Fenwick et al. 1983).

2. GLUKOZİNOLAT METABOLİZMASI VE BİYOYARARLILIĞI

Bitkilerin dokularında doğal olarak yer alan mirosinaz enzimi vasıtasıyla glukozinolatlar hidrolize edilirler. Glukozinolatlar normal şartlarda bitkilerin sitoplazmalarında yer alırlar. Bitkilerde çeşitli nedenlerle (çiğneme, pişirme, kesme, doğrama, ısıtma ve böcek

saldırıları) hücrenin parçalanması sonucu hücre duvarının dış yüzeyinde yer alan mirosinaz enzimi açığa çıkabilir. Ancak bu yolla glukozinolatlar mirosinaz enzimi ile etkileşime girebilir. Memelilerin hücrelerinde endojen mirosinaz enzim aktivitesi bulunmamaktadır. Diğer taraftan bitkilerde ve insanlarda barsak mikroflorasında mirosinaz enzim aktivitesi bulunmaktadır. Fakat insanlarda bulunan intestinal floranın mirosinaz enzim aktivitesi bitki dokularındaki ile karşılaştırıldığında çok düşük miktarda olduğu tespit edilmiştir. Çok sayıda faktörün glukozinolat biyoyararlılığını etkilediği bilinmektedir. Bunlar arasında en önemli olanı glukozinolatlardan, izotiyosiyanatlar gibi hidroliz ürünlerinin elde edilmesidir (Clarke et al. 2008).

Glukozinolatların hidrolizi neticesinde izotiyosiyanatlar, tiyosiyanatlar, nitriller, hidroksinitriller ve epitiyonitriller gibi aroma ve lezzet bileşikleri ortaya çıkabilirler. Mirosinaz enzimi D-glikoz ve aglikon yapıların oluşması için tiyoglukozidik bağın hidrolitik parçalanmasını gerçekleştirir. Ayrıca son ürünlerin oluşması aglikon yapıdan enzimatik olmayan yollarla sülfatın ayrılması neticesinde meydana gelir. Bunun yanı sıra ortamın pH'sı, depolama şartları, sıcaklık ve nem gibi etkenler aglikon yapıdan oluşabilecek bileşiklerin belirlenmesinde etkin rol oynarlar. İzotiyosiyanatlar nötral pH'da başlıca glukozinolat yıkım ürünleri olarak görülürler. Bunun yanı sıra non-stabil betahidroksi-izotiyosiyanatlar, okzadolidin-2-tion ve indol izotiyosiyanatları etkileşimde buldukları alkollere (indol-3-karbinol gibi) dönüşebilirler. Hidroliz ürünleri glukozinolatlardan farklı olarak yağda

çözünebilir, uçucu ve reaktiftirler. Bundan dolayı bu tür bileşiklerin keskin tat ve kokuya sahip oldukları bilinmektedir (Higdon et al. 2007).

Besinlerle glukozinolat hidroliz ürünleri tüketilebilir veya barsaklarda mirosinaz aktivitesi neticesinde glukozinolat türevleri elde edilebilir. Daha sonra oluşturulan bu ürünler barsak epitelinde pasif difüzyona uğrar. İzotiyosiyanatlar genellikle merkaptürik asit vasıtasıyla metabolize edilirler. Bunun yanı sıra izotiyosiyanatlardaki $-N=C=S$ grubunun merkezinde yer alan karbon glutatyonun (GSH) sülfidril grubu ile reaksiyonu sonucu GSH konjugatı oluşur (Bilgic and Armagan 2020). GSH konjugasyonunun katalizasyonu dahil bütün reaksiyonlarda görev alan enzimler GST enzim ailesinde yer alırlar. Diğer taraftan bu enzimlerde meydana gelen polimorfizmler izotiyosiyanat metabolizmasını ciddi şekilde etkilemektedir. Üretilen GSH konjugatı gama-glutamil transpeptidaz, sisteinil glisinaz ve N-asetil transferaz enzimleri vasıtasıyla metabolizasyona uğrar. Merkaptürik asit türevleri glukozinolatların temel idrar metabolitlerini teşkil ederler ve diyetle lahanagillerden tüketimin olduğunu gösterir (Onsekizoğlu and Acar 2003).

2.1. Enzimatik Aktivasyon

Bitkiler sulu ortamlarda glikozu bir glukozinolattan ayırma kapasitesine sahip mirosinaz enzimini bulundurlar. Diğer moleküller ise izotiyosiyanata, nitrile veya tiyosiyanata çevrilerek bitkinin savunmasında rol oynayan aktif maddeler üretilir. Diğer bir ifade ile glukozinolatlara hardal yağı glikozidleride denmektedir. Bu reaksiyonlarda izotiyosiyanatlar (hardal yağı) reaksiyonun standart

ürünü, diğer iki ürün ise bitki proteinlerinin varlığında ortaya çıkabilirler. Bitkilerin kendi kendilerine zararlarını engellemek için, mirosinaz ve glukozinolatlar hücrelerin ayrı bölmelerinde veya dokudaki farklı hücrelerde depolanmaktadırlar. Fakat bunlar fiziksel zarar görme olgularında bir araya gelebilirler (Burow et al. 2007).

2.2. Antimikrobiyal Aktivite

İzotiyosiyanatlar proteinlerin –SH grupları ile yaptıkları reaksiyon vasıtasıyla antimikrobiyal aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Lahana gibi bazı bitkilerde yer alan alil-izotiyosiyanat güçlü bir antimikrobiyal etkiye sahiptir. Bu etki pH 5-7’de yaklaşık olarak sodyum benzoatın 20-100 misli bir aktivite gösterebilir (Bilgiç and Aktaş 2021).

Aynı zamanda Asya’da tüketilen Japon turpu wasabi’inde antimikrobiyal etkisini, çokça bulundurduğu alil-izotiyosiyanat vasıtasıyla gösterdiği tespit edilmiştir (Li et al. 2010).

2.3. Antikanserojenik Aktivite

Glukozinolatların hidroliz ürünleri, karsinojenleri metabolize eden enzimleri düzenlemektedirler. Ayrıca hücresel antioksidan seviyesini arttırarak oksidatif stresi azaltabilir ve kanserin erken safhasındaki kanser hücrelerinin klonal artışını engelleyebilir (Gür et al. 2022). Aynı zamanda glukozinolatlar hücre proliferasyon inhibisyonu, anti-inflamasyon, anti-infeksiyon gibi etkileri vasıtasıyla kanseri engellemede etkili rol oynayabilir (Tanbek et al. 2017).

Hücrelerin karsinojenlere maruziyetinde kanserin gelişmesi, genellikle karsinojenlerin aktivasyonunu sağlayan faz-1 enzim aktivitesi ve

reaktif karsinojenlerin detoksifikasyonunu sağlayan faz-2 enzimleri arasındaki denge ile ilişkilidir. Cruciferae familyasına ait krusifer sebzelerinin en önemli koruyucu etkileri insanlardaki faz-1 ve faz-2 enzim aktiviteleri üzerine olduğu tespit edilmiştir. Tüketilen besinlerle alınan prokarsinojenler öncelikle DNA hasarını meydana getirirler (Azirak et al. 2019). Daha sonra farklı metabolik aktivasyonlar aracılığıyla kanseri başlatabilirler. Genellikle oluşturulan bu aktivasyonların faz-1 enzimleri (sitokrom P450) vasıtasıyla katalizlendiği bilinmektedir. Aynı zamanda bu enzimler prokarsinojenleri DNA hasar meydana getirebilen yüksek reaktiviteye sahip karsinojenlere dönüştürme yoluyla karsinogenezisi başlatırlar. Diğer taraftan izotiyosiyanatların faz-1 (sitokrom P450) enzimlerini inhibe etme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı, izotiyosiyanatların kanserin erken safhalarında önemli koruyucu fonksiyonlara sahip olduğu kabul edilmektedir (Talalay and Wahey 2001).

2.4. Antioksidan Aktivite

Literatürde glukozinolatların antioksidan aktivitelerini değerlendirmek için çok sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında Cruciferae familyasına ait krusifer sebzelerden elde edilen glukozinolatların antioksidan aktiviteleri onların glukozinolat kapasitesi ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür (Savran et al. 2020). Başka bir çalışmada ise yirmi sekiz farklı bitki türünün antioksidan aktiviteleri karşılaştırıldığında en yüksek antioksidan aktivite turp tohumunda olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonucun turp tohumu yağında

yüksek miktardaki allil-izotiyosiyanat ile direkt ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca, hücrelerde izotiyosiyanatların antioksidan kapasiteyi yükseltmede ve oksidatif stresi düşürmede etkili olduğu çok sayıda çalışma ile ıspatlanmıştır (Velioglu et al. 1998).

2.5. Guatrojenik Etkileri

Özellikle Cruciferae familyasındaki bitkilerde yer alan tiyoglukozitler guatrojen maddelere kaynak teşkil ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda tiyoglukozitlerin parçalanması ile elde edilen tiyosiyanat iyonunun tiroitteki iyot konsantrasyonunu düşürdüğü tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak bireylerde iyot yetersizliği durumlarında tiyosiyanat iyonunun guatr ajanı olarak kullanılabilceği kanısına varılmıştır. Ayrıca glukozinolatların potansiyel olarak yüksek guatrojenik aktiviteye sahip olduğu çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır (Cartea and Velasco 2008).

2.6. Brokolide Bulunan Glukozinolatlar ve Etkileri

Brokoli, lahanagiller familyasında sebzeler (Brassicaceae spp.) arasında yer almaktadır. Ayrıca besleyici değerinin yanı sıra bulundurduğu fitokimyasallar, şekerler, yağlar, proteinler, vitaminler ve minareller sayesinde sağlık açısından oldukça faydalı bir sebze türüdür. Bunun yanı sıra brokoli'nin antioksidan etkili vitamin E (α -tokoferol), vitamin A (β -karoten) ve vitamin C (askorbik asit) bakımından oldukça yüksek kapasiteye sahip bir sebze olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda brokoli'nin zengin bir folik asit (folat, vitamin B9) kaynağı olduğu ıspatlanmıştır. Folik asit, çok sayıda

metabolik faaliyette (DNA sentezi ve tamiri, alyuvarların oluşumu) görev alan başlıca bileşenlerden biri olarak gösterilmektedir. Yüksek oranda glukozinolat içeren brokoli'nin antikanserojen etkileri hakkında çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır. Bilindiği gibi glukozinolatlar şeker ve kükürt içermektedirler ve ikincil metabolizma ürünlerinin parçalanması neticesinde sulforofan açığa çıkarırlar. Bu şekilde öncelikli olarak antikanserojen aktivite ve çok sayıda hastalığa karşı koruyucu etki gösterirler (Aktaş and Armağan 2019).

Glukozinolatlar, brokoli dahil bütün lahanagiller familyasındaki sebzelerin (Brassicaceae sp.) sahip olduğu kendine has koku, acımsı tad ve aromayı veren bileşendir. Ayrıca bu tür bitkilerde bulunan ve savunma mekanizması faaliyetlerinde rol oynayan ikincil metabolizma ürünleri olarak gösterilmektedirler. Glukozinolat molekülü; şeker ve kükürt'ün haricinde değişken yapıdaki bir kenar zincirede (R) sahiptir. Sahip olduğu bu değişken yapı vasıtasıyla, doğada yaklaşık olarak 120'den fazla farklı glukozinolat tespit edilmiştir. Genel olarak en çok rastlanılan glukozinolatlar şunlardır; sentezi metionin amino asiti vasıtasıyla başlatılan alifatikler, sentezi triptofan vasıtasıyla başlatılan indoller ve sentezi fenilalanin/tirozin tarafından başlatılan aromatik glukozinolatlardır. Bunun yanı sıra brokoli'de ağırlıklı olarak alifatik ve indol glukozinolatlarına rastlandığı kanıtlanmıştır (Aktaş and Bayram 2020).

Son zamanlarda brokoli'nin sağlığa faydaları konusunda yapılan çalışmalar sayesinde artan bir ilgi bulunmaktadır. Brokoli'nin ana biyoaktif bileşeni olan sülfurafan, bitki tarafından glukorafanin olarak

depolanan kararsız bir izotiyosiyanattır. Bitkilerin çeşitli yöntemler ile ezilme, çiğnenme ve zarar görme durumlarında mirosinaz enzimi sülforafan salgılayabilir. Ancak ek formülasyon veya bitki materyalinin ısı işlemleri sırasında biyoaktif bileşenlerin ekstraksiyonu, mirosinazı yok edebilir (Mithen 2001).

3. GLUKOZİNOLATLARIN BİTKİLERDE FARKLI ORGAN VE DOKULARINDAKİ DAĞILIMI

Yapılan bilimsel çalışmalarda glukozinolat miktarları bitkilerin farklı gelişme dönemlerinde ve farklı kısımlarında değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak en yüksek glukozinolat miktarı tohumlarda bulunmakla beraber bitkilerin fide döneminde de önemli miktarlarda glukozinolat olduğu belirlenmiştir (Bilgiç et al. 2017).

3.1. Biyolojik Aktiviteleri

Glukozinolatlar üzerinde yapılan bilimsel çalışmalara göre bunların biyolojik aktivite gösterebilmeleri için enzimatik hidrolize uğramaları gerektiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra gösterilen bu aktivitenin önemli ölçüde hidroliz ürünlerinin aktivitelerine bağlı olduğu görülmüştür. Glukozinolatlardan elde edilen bu hidroliz ürünlerinden izotiyosiyanatların; antimikrobiyal, antikarsenojenik, antioksidan, insektisidal ve nematosidal etkilerinin olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda izotiyosiyanatlar, kanserin engellenmesinde koruyucu fonksiyonlara sahip biyoaktif bileşenler olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca yoğun oranda brassika sebze içeren diyetlerle beslenenlerde akciğer, mide ve kolon kanserlerinin daha az rastlandığı ve bu kanserlere karşı koruyucu rolü olduğu görülmüştür (Van Poppel et al. 1999).

3.2. Toksikite

Glukozinolat içeren ürünler tarımda hayvanların temel besin kaynağı olarak işlenmektedir. Bilimsel çalışmalardan elde edilen verilere göre besinlerde glukozinolat konsantrasyonunun tolere edilebilir düzeyde olması gerekir. Dolayısıyla insanlarda ve hayvanlarda yüksek dozlarda bazı glukozinolatların istenmeyen toksik etkilere yol açtığı kaydedilmiştir (guatrojenler ve anti-tiroid ajanlar) (Aktaş et al. 2019). Bunun yanı sıra, glukozinolatlara olan tolerans düzeyi aynı cins içinde bile farklılıklar gösterebilir (*Acomys cahirinus* ve *Acomys russatus*) (Samuni-Blank et al. 2013).

3.3. Haşarata Karşı Koruma Etkisi

Glukozinolatlar ve elde edilen ürünleri, böceklere karşı bazı toksik etkileri nedeniyle caydırıcı rol oynayabilir. Aynı zamanda glukozinolatların bu özellikleri nedeniyle bazı glukozinolat türevli ürünler, böceklerin beslenmesini engelleyici maddeler olarak kullanılmaktadırlar. Bundan dolayı tarımda doğal pestisitler olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir (Furlan et al. 2010).

4. GLUKOZİNOLATLARIN PARÇALANMASI İLE AÇIĞA ÇIKAN ÜRÜNLER

Bitki dokularında çeşitli nedenlerle bir hasar meydana geldiği (kesme, çiğneme, pişirme) durumlarda glukozinolatlar, hücre içerisinde mevcut mirozinaz (β -thioglucosidase) enzimleri vasıtasıyla parçalanabilirler. Alifatik glukozinolatların parçalanması neticesinde izotiyosiyanatlar veya nitriller, indol glukozinolatların parçalanması sonucu ise indoller ortaya çıkmaktadır. Bu parçalanma sonucunda açığa çıkan ürünler biyoaktivite gösterebilirler. Bu ürünlerden bir kısmının kansere karşı koruyucu etki gösterdiği gerek hücre kültürleri, gerekse hayvan deneklerle ve hatta gönüllüler üzerinde sürdürülen araştırmalarla ispatlanmıştır (Aktaş 2020).

Yapılan çalışmalarda sulforofan gibi glukozinolatların parçalanma ürünlerinin insanlarda bağışıklık sistemi enzimlerini (glutatyon transferaz) aktive ettiği ortaya konmuştur. Bu şekilde zararlı maddelerin tutulması ve idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılması sağlanabilir. Dolayısıyla potansiyel kanserojenlerinde DNA'yı hedef alarak zarar vermeleri bu yolla engellenebilir. Ayrıca ileride kontrolsüz hücre bölünmesine ve kanser oluşum riskine karşı tedbir alınmış olur. Buna göre diyetle tüketilen bitki türlerinin yeterince faydalı metabolitlere dönüşebilecek yapıda ve glukozinolat içeriğinin zengin olması tercih edilmelidir. Ancak, bitkilerin içerdiği glukozinolat miktarları genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak büyük oranda farklılıklar göstermektedir (Mithen et al. 2003).

4.1. Glukozinolatların Sindirimi ve Biyoerişilebilirliği

Biyoerişilebilirlik tanımı gıda ürünlerinin sindirim sistemi içerisinde salınmasında ve emilimde uygun hale gelen miktarı veya fraksiyonu ifade eder. Aynı zamanda gıda maddelerinin sindirim dönüşümlerini ve enterositik metabolizmalarını da bu tanıma dahil edebiliriz. Biyoyararlanım ise emilimin bir alt kategorisi olarak verilen moleküllerin emilerek dolaşım sistemine ulaşan kısmını temsil eder. Son zamanlarda çok sayıda çalışma, glukozinolatların emilimini, metabolizmasını ve parçalanma ürünlerini anlamaya yönelik faaliyetler yürütmektedir (Heaney 2001). Yapılan çalışmalarda, mide içeriği gibi asit ortamda indol-3-karbinol molekülünün polisiklik aromatikler şeklinde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Genel olarak, her glukozinolat aynı anda farklı aglikon yapıları sağlayabilme yeteneğine sahiptir. Ancak bütün bunlar ağırlıklı olarak glukozinolatın yan zincirinin yapısına ve çevresel koşullara bağlı olarak meydana gelir. Örneğin; turpgillerdeki tipik aromadan glukozinolatların parçalanma ürünleri sorumludur (Johnson 2002).

Bitkilerin pişirilmesi aşamasında mirosinazın denatüre olma ihtimali bulunmaktadır. Oluşturulan denatürasyonun yoğunluğu pişirilme yönteminden (su, buhar, mikrodalga) bağımsız olarak uygulanan yüksek sıcaklığa ve pişirme süresinin uzun olmasına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Mirosinaz inaktive edildiği durumda ise glukozinolatlar hidrofilik yapıları (tiyoglukoz ve sülfat grubu) vasıtasıyla kolona geçerler ve bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilirler (Rouzaud et al. 2004).

Glukozinolatların ve bunların parçalanma ürünlerinin emilimi ve metabolizasyonu gastrointestinal sistemde gerçekleşmektedir. Bozulmamış glukozinolatlar midede kısmen emilebilirler, kalan glukozinolatlar ise bitki mirosinazı tarafından hidrolize edilebilecekleri ince bağırsağa ulaşmak için gastrointestinal sistemden geçerler ve burada parçalanma ürünleri emilebilirler. Geri kalan hidrolize olmayan glukozinolatlar daha sonra bakteriyel mirosinaz ile hidrolize edilebilecekleri kolona ulaşmak için geçiş yaparlar ve üretilen parçalanma molekülleri emilirler veya atılırlar (Conaway et al. 2000).

Diyetle alınan turpgillerin sebze sularında veya glukozinolatlarda mirosinazın ısıtılarak inaktive edildiği durumlarda gastrointestinal sistemde izotiyosiyanatların yeterince emilmeden dışarıya atıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu metabolitlerin insan bağırsak bakterileriyle kolonize olabildikleri ve sıçanların mikropsuz kolonunda ise saf bir glukozinolat ile beslenmenin ardından üredikleri fark edilmiştir. Bunun yanı sıra insanlarda, turpgillerden pişmiş sebzelerin tüketilmesinin ardından izotiyosiyanatların konjuge metabolitlerinin idrarla atıldığıda gözlemlenmiştir (Getahun and Chung 1999).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından glukozinolatlardan diğer yıkım ürünlerinin oluşturulduğu bilinmektedir. İzotiyosiyanatların ikincil bozunmasından aminlerin oluşumu, insanlarda gaitanın glukozinolatlarla inkübasyonundan sonra fark edilmiştir. İnsan bağırsak mikrobiyotasına ait *Bifidobacterium* suşları, glukozinolatları *in vitro* olarak nitrillere metabolize edebilmektedir. Aynı zamanda saf glukozinolat ile beslenen sıçanların idrarında nitril izleri tespit

edilmiştir. Ayrıca birçok mikroorganizmanın nitrilleri amonyak ve organik asitlere dönüştürebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte, insan sindirim sisteminde izotiyosiyanatların dışındaki glukozinolat yıkım ürünlerinin oluşumu daha fazla araştırma gerektirmektedir (Bheemreddy and Jeffery 2007).

4.2. Emilim ve Enterositik Metabolizma

Bu alanda yapılmış bilimsel çalışmalar; diyetle tüketilen ürünlerde aktif mirosinaz varlığında ince bağırsaklarda glukozinolatların hızlı hidrolizinin meydana geldiğini göstermektedir. Pişirme yöntemine benzer yollarla mirosinaz inaktive edildiği durumlarda bozulmamış glukozinolatlar, bakteriyel enzimler tarafından metabolize edildikleri distal bağırsağa kadar ulaşabilirler (Bheemreddy and Jeffery 2007).

Ayrıca bazı çalışmalarda mirosinaz hidrolizine ek olarak doğal durumda küçük bir fraksiyonun ince bağırsağın astarı tarafından emilebileceğini göstermiştir. Yapılan *in vivo* çalışmalarda, bu absorpsiyonla alınan dozun %5'ine kadar idrarda doğal glukozinolatların varlığı gösterilmiştir. Kemirgenlerden izole edilen bağırsak halkalarını kullanan *ex vivo* çalışmalar neticesinde glikoz alım mekanizmasından bağımsız olarak pasif veya kolaylaştırılmış bir taşıma önerilmektedir (Michaelsen et al. 1994).

4.3. Emilim Sonrası Metabolizma, Doku Dağılımı ve Eliminasyon

Yapılan çalışmalarda izotiyosiyanatların yalnızca emilim sonrası metabolizması kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Aynı zamanda sıçanlarda radyo-etiketli izotiyosiyanatların kullanımını, alımdan 3 saat

sonra gözlemlenen bir radyoaktif kan zirvesi ile hızlı absorpsiyonu işaret etmektedir. Emilen izotiyosiyanatlar karaciğerde glutatyona konjuge edilmektedirler. Ayrıca alınan izotiyosiyanatların dozunun %12-80'ini oluşturan merkapturik asit (N-asetil-S-(N-alkiltiyokarbamoil)-l-sistein) olarak idrarla atılmaktadır. İnsanlarda, merkapturik asitlerin oluşumu baskın bir metabolik yoldur ve atılan merkapturik asit miktarı, tüketilen izotiyosiyanatların miktarının iyi bir göstergesidir (Ioannou et al. 1984). Ancak pişirilmiş sebzelerde bağırsak mikrobiyotasının etkisi ile bu oran %20'yi geçmez ve idrarda merkapturik asitlerin piki 12 saatlik alımdan sonra ortaya çıkmaktadır. Fakat bu pik yapma süresi çığ turpgillerde tüketimden 8 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Bütün bu veriler, ham turpgillerin tüketiminde izotiyosiyanatların gelişmiş biyoyararlanıma yol açtığını göstermektedir (Matusheski et al. 2004).

Diğer glukozinolat yıkım ürünlerine bakıldığında bunların vücut tarafından metabolizasyonu hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun yanı sıra izotiyosiyanatlar nitrillere ve epitionitrillere metabolize edilebilirler ve idrarda merkapturik asitler olarak atılırlar. Fakat oksazolidin-2-tiyon ve tiyosiyanat iyonu ise doğrudan idrarla atılabilir (De Brabander and Verbeke 1982).

5. GLUKOZİNOLATLARIN DİĞER ETKİLERİ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda glukozinolatlar ve bunların hidroliz ürünlerinin antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri tespit edilmeye çalışılmaktadır. Aynı zamanda diyetle Brassica sebze tüketiminin, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella typhimurium,

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* gibi patojenlere karşı antimikrobiyal ve antifungal aktiviteyi arttırdığı ortaya konmuştur. *Helicobacter plori*'nin oluşturduğu bakteriyel enfeksiyonlar sonucu mide kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda glukorafaninden hidrolize edilen sulforafanın, *Helicobacter plori* ve suşlarının büyümesini inhibe ettiği fark edilmiştir (Doke and Guha 2014).

Başka bir çalışmada ise tere tohumunun diabetik sıçanlarda hipoglisemik aktivitesi değerlendirilmiştir. İki hafta süren bu çalışmada tere tohumu ekstraktının 20 mg/kg dozda sıçanlara verilmesi neticesinde kan glukoz seviyelerinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Bu ekstraktın hipoglisemik aktivite sağlamasının yanı sıra, insülin sekresyonunda herhangi bir değişiklik yapmadığıda fark edilmiştir. Diğer taraftan hipertansif etkiye sahip brokoli filizi verilen sıçanlarda, kardiyovasküler ve böbrek dokularında oksidatif stresin ve kan basıncının önemli ölçüde azaldığı ortaya konmuştur (Bilgic et al. 2018). Yapılan farklı bir çalışmada ise 3 hafta boyunca günlük tere tohumunun sıçanlarda oral olarak verilmesi sonucu antihipertansif ve diüretik aktivitede artış olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu tohumun 200-400 mg/kg miktarlarda sıçanlara verilmesi ile serum ALP, AST, ALT konsantrasyonlarında ve karaciğer hasarında önemli ölçüde bir düşüş kaydedilmiştir. Ayrıca tarımda pestisitler ve yabancı otlarla mücadelede, sentetik olarak üretilen pestisitler yerine *Brassica* bitkileri yeşil gübre olarak doğal bir fumigasyon olabileceği tespit edilmiştir (Sarwar et al. 1998).

KAYNAKÇA

- Agerbirk, N., Olsen, CE. (2012). Glucosinolate structures in evolution. *Phytochemistry*, 77, 16-45.
- Aktaş, I. (2020). Ön lisans toksikoloji dersine kaynak olacak bazı temel konular, Ankara: İksadyayınevi.
- Aktaş, I., Altıntaş L., Çakır, E. O., Demir O. Yarsan, E. (2019). Pharmacokinetics of Enrofloxacin Following Intravenous and Intramuscular Administration in Kilis Goats. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 2(1), 11-15.
- Aktaş, I., Armağan, I. (2019). Investigation of the positive effects of silymarin on valproic acid-induced liver damage in rats. *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*, 5(2), 1445-1458.
- Aktaş, I., Bayram D. (2020). Investigation of the effects of silymarin on valproic acid-induced kidney damage in rats. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 9(1), 042-048.
- Aktaş, I., Gür, F. M. (2022). Hepato-protective effects of thymoquinone and beta-aminoisobutyric acid in streptozocin induced diabetic rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 97(1), 67-76.
- Aktaş, I., Doğukan, M., Nakır, H., Duran, M., Bilgiç, S. (2020). Ebelik-hemşirelik ve önlisans farmakoloji, Ankara: İksadyayınevi.
- Azirak, S., Bilgic, S., Korkmaz, D. T., Guvenc, A. N., Kocaman, N., Ozer, M. K. (2019). The protective effect of resveratrol against risperidone-induced liver damage through an action on FAS gene expression. *Gen Physiol Biophys*, 38, 215-225.

- Bheemreddy, R. M., Jeffery, E. H. (2007). The metabolic fate of purified glucoraphanin in F344 rats. *J Agric Food Chem*, 55, 2861-6.
- Bilgiç, S., Aktaş, I. (2021). *Antioksidan içeren besinler-cilt 1*, Ankara: iksadyayinevi.
- Bilgic S, Armagan I. (2020). Effects of misoprostol treatment on doxorubicin induced renal injury in rats. *Biotech Histochem*, 95, 113-20.
- Bilgic, S., Dogan, Z., Azirak, S., Erdemli, M. E., Onderci, M., Turk, A., Ozer, M. K. (2018). Hepatoprotective effect of royal jelly, grape seed extract and *Lycium barbarum* against diethylnitrosamine-induced liver toxicity in rats. *J Turgut Ozal Med Cent*, 25(3), 342-8
- Bilgiç, S., Taştemir Korkmaz, D., Azirak, S., et al. (2017). Risperidone-induced renal damage and metabolic side effects: The protective effect of resveratrol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 8709521, 1-10.
- Burow, M., Bergner, A., Gershenson, J., Wittstock, U. (2007). *Lepidium sativum*'da glukosinolat hidrolizi-tiyosiyanat oluşturan proteinin tanımlanması. *Bitki Moleküler Biyolojisi*, 63(1), 49-61.

- Cartea, M. E., Velasco, P. (2008). Glucosinolates in brassica foods: bioavailability in food and significance for human health. *Phytochem Rev*, 7, 213-229.
- Clarke, J. D., Dashwood, R. H., Ho, E. (2008). Multi-targeted prevention of cancer by sulforofane. *Cancer Lett*, 269(2), 291-304.
- Conaway, C. C., Getahun, S. M., Liebes, L. L., Pusateri, D. J., Topham, D. K. W., Botero-Omary, M., et al. (2000). Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. *Nutr Cancer*, 38, 168-78.
- De Brabander, H. F., Verbeke, R. (1982). Determination of oxazolidine-2-thiones in biological fluids in the ppb range. *J Chromatogr A*, 252, 225-39.
- Doke, S., Guha, M. (2014). Garden cress (*Lepidium sativum* L.) seed an important medicinal source: A review. *Journal of Natural Product Plant Resource*, 4, 69-80.
- Fahey, J. W., Zalcmann, A. T., Talalay, P. (2001). The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry*, 56, 5-51.
- Fenwick, G. R., Haney, R. K., Mullin, W. J. (1983). Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *Criect Rev Food Sci Nutr*, 18, 123-201.

- Furlan, L., Bonetto, C., Finotto, A., Lazzeri, L., Malaguti, L., Patalano, G., Parker, W. (2010). The efficacy of biofumigant meals and plants to control wireworm populations. *Industrial Crops and Products*, 31(2), 245-254.
- Getahun, S. M., Chung, F. L. (1999). Conversion of glucosinolates to isothiocyanates in humans after ingestion of cooked watercress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8, 447-51.
- Gür, F. M., Aktaş, İ. (2021). The ameliorative effects of thymoquinone and beta-aminoisobutyric acid on streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Tissue and Cell*, 71, 101582.
- Gür, F. M., Aktaş, İ., Bilgiç, S., Pekince, M. (2022). Misoprostol alleviates paclitaxel-induced liver damage through its antioxidant and anti-apoptotic effects. *Molecular & Cellular Toxicology*, 393-400
- Halkier, B.A., Gershenzon, J. (2006). Biology and biochemistry of glucosinolates. *Annu Rev Plant Biol*, 57, 303-33.
- Heaney, R. P. (2001). Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *J Nutr*, 131, 1344-8.
- Herr, I., Büchler, M. (2010). Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: Implications for prevention and therapy of cancer. *Cancer Treat Rev*, 36(5), 377-383.

- Higdon, J. V., Delade, B., Williams, D. E., Dashwood, R. H. (2007). Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res*, 55, 224-236.
- Ioannou, Y. M., Burka, L. T., Matthews, H. B. (1984). Allyl isothiocyanate: comparative disposition in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 75, 173-81.
- Johnson, I. T. (2002). Glucosinolates: bioavailability and importance to health. *Int J Vitam Nutr Res*, 72, 26-31.
- Li, L., Lee, W., Lee, W. J., Auh, J. H., Kim, S. S., Yoon, J. (2010). Extraction of allyl isothiocyanate from Wasabi (*Wasabia Japonica Matsum*) using supercritical carbon dioxide. *Food Sci Biotechnol*, 19(2), 405-410.
- Matusheski, N. V., Juvik, J. A., Jeffery, E. H. (2004). Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli. *Phytochemistry*, 65, 1273-81.
- Michaelsen, S., Otte, J., Simonsen, L. O., Sørensen, H. (1994). Absorption and degradation of individual intact glucosinolates in the digestive tract of rodents. *Acta Agric Scand Sect Anim Sci*, 44, 25-37.
- Mithen, R. (2001). Glucosinolates and their degradation products. *Advances in Botanical Research*, 35, 213-262.
- Mithen, R., Faulkner, K., Magrath, R., Rose, P., Williamson, G., Marquez, J. (2003). Development of isothiocyanate enriched

broccoli, and its enhanced ability to induce phase 2 detoxification enzymes in mammalian cells. *Theoretical and Applied Genetics*, 106, 727-734.

Onsekizoğlu, P., Acar, J. (2003). İzotiyosiyanatlar ve insan beslenmesindeki önemi. *Gıda Mühendisliđi Dergisi*, 15, 37-42.

Rouzaud, G., Young, S. A., Duncan, A. J. (2004). Hydrolysis of glucosinolates to isothiocyanates after ingestion of raw or microwaved cabbage by human volunteers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 125-31.

Samuni-Blank, M., Arad, Z., Dearing, M. D., Gerchman, Y., Karasov, W. H., Izhaki, I. (2013). Friend or foe? Disparate plant–animal interactions of two congeneric rodents. *Evolutionary Ecology*, 27(6), 1069-1080.

Sarwar, M., Kirkegaard, J. A., Wong, P. T. W., Desmarchelier J. M. (1998). Biofumigation potential of brassicas. III in-vitro toxicity of isothiocyanates to soil-borne fungal pathogens. *Plant and Soil*, 201, 103-112.

Savran, M., Ascı, H., Armagan, I., Erzurumlu, Y., Azırak, S., Ozer, M. K., Bilgic, S., Tastemir Korkmaz, D. (2020). Thymoquinone could be protective against valproic acid-induced testicular toxicity by antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Andrologia*, 52(7), e13623.

- Szimigielska, A. M., Schoenau, J. J., Levers, V. (2000). Determination of glucosinolates in canola seeds using anion Exchange membrane extraction combined with the high-pressure liquid chromatography. *J Agric Food Chem*, 48, 4487-4491.
- Talalay, P., Wahey, W. J. (2001). Phytochemicals from Cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *J Nutr*, 131, 3027-3033.
- Tanbek, K., Ozerol, E., Bilgic, S., et al. (2017). Protective effect of *Nigella sativa* oil against thioacetamide-induced liver injury in rats. *Med Sci*, 26, 96-103.
- Van Poppel, G., Verhoeven, D. T. H., Verhagen, H., Goldbohm, R. (1999). Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and Mechanisms. Adv Exp Med Biol*, 472, 159.
- Velioglu, Y. S., Mazza, G., Gao, L., Oomah, B. D. (1998). Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables and grain products. *J Agric and Food Chem*, 46, 4113-4117.

BÖLÜM 3

POLİFENOLLER

Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER³

³ Adıyaman üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Bölümü, Adıyaman, Türkiye.
mkaya1791@hotmail.com

GİRİŞ

Polifenoller her molekülde birden fazla fenol grubunun bulunduğu bileşiklerdir. Polifenoller genelde bitkilerde bulunur ve bitkilerin renklenmelerinden sorumludurlar. Antioksidan özelliklerinden dolayı insan sağlığına oldukça faydalı etkileri bulunmaktadır. Antioksidan polifenollerin oksidatif stresi azaltmalarından dolayı kardiyovasküler hastalıkları önlediğine ve kanser risklerini azalttığına dair bulgular bulunmaktadır.

1. POLİFENOLLER

Polifenoller, bir veya daha fazla hidroksil grubu eklenen ve aromatik halka içeren en az 10.000 farklı bileşikten oluşan büyük bir grubu temsil etmektedir. İkincil bitki metabolitleri olarak meyve ve sebzelerin çoğunda bol miktarda bulunurlar. Diyetteki en yaygın polifenoller flavonoidler ve fenolik asitlerdir. Bitkilerde, polifenoller genellikle farklı stres türlerine karşı savunma sistemini oluştururlar. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerine, UV ışığına, patojenlere, parazitlere ve bitki avcılarına karşı koruma sağlarlar. Ayrıca, bitkilerin, gıdaların ve kozmetiklerin organoleptik özelliklerine önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Günümüzde polifenollerin; kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere çeşitli patolojilerin önlenmesinde uygulanan antioksidan, anti-inflamatuar ve diğer çeşitli biyolojik etkilerine dair çok sayıda çalışmadan elde edilen bol miktarda kanıt bulunmaktadır. Polifenollerin hastalıkları önlemede esas olarak antioksidan özelliklerinin rol oynadığı bilinmektedir. Aynı zamanda polifenollerin sadece çeşitli hastalıkları önlemekle kalmayıp aynı zamanda hastalığın

yayılmamasında etkilediği, ilerlemeyi baskıladığı ve hatta iyileşme sürecine katkıda bulunduğu deneysel olarak doğrulanmıştır. Bazı polifenoller hormonal etkiler ve kemik erimesi üzerinde inhibitör etkiler gösterirler. Bu nedenle polifenoller, çeşitli maligniteleri önlemek ve tedavi etmek için üstün ajanlar olma potansiyeli gösterdikleri için artık kanser araştırmalarında da sıkça kullanılmaktadır (Hendric 2006).

Antikanser ajanlar olarak polifenollerin avantajları, yüksek erişilebilirlik, düşük toksisite, yanıtın özgüllüğü ve çeşitli biyolojik etkileridir. Antikarsinojenik ajanlar olarak polifenollerin asıl avantajları; normal hücelere yönelik sitoprotektif etkiler ve kanserli hücelere yönelik sitotoksik etkilerin bir kombinasyonu olarak doğrulanmıştır. Polifenollerin karsinogenezdeki rolleri; büyüme faktörü-reseptör etkileşimlerini düzenler. Ayrıca hücre döngüsü durmasını indükleyebilen hücre sinyal kaskadlarında, hücre sağkalımında ve kanserli hücrelerin apoptozunda etkide bulunur. Polifenoller esas olarak konsantrasyonlarına, hedef moleküllere ve çevresel koşullara bağlı olarak anti-oksidadif etkileri yerine uygulanan pro-oksidadif etki yoluyla apoptozu indükler. Bu nedenle, hücre tipine (sağlıklı ve kanserli) bağlı olarak farklı şekilde etkileşime girebilirler. Bunun yanı sıra polifenoller, tümör büyümesi için gerekli olan anjiyogenezi inhibe ederek vücudun bağışıklık sisteminin kurulmasına yardımcı olur ve anti-inflamatuar ajanlar olarak hareket ederler. Kanser son aşamalarında, polifenoller hücrelerin yapışkanlığını ve invazivliğini azaltarak metastatik potansiyellerini azaltırlar. Bununla

birlikte polifenollerin biyoyararlanımı, hedef organlara yalnızca çok düşük konsantrasyonlarda ulaştıklarından büyük bir engel teşkil ederler. Bu konuda çözüm bulmak için polifenollerin nanoformülasyonu üzerinde çeşitli çalışmalar yürütülmektedir.

Polifenoller yüksek dozlarda uygulandığında spesifik ajanların toksisite sorununa yol açabilirler. Örneğin, yüksek konsantrasyonlarda ekstrakte edilen bazı polifenollerin tam tersi şekilde hareket ederek kanseri önlemek yerine oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Ayrıca polifenolik karışımların sinerjik etkisi farklı hastalık yolları üzerinde eşzamanlı etki ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak daha hızlı ve daha etkili bir iyileşmeye katkıda bulunabilir. Polifenoller; kemoterapi ve radyoterapi gibi kanser tedavilerinin yan etkilerini baskılayabilir ve etkilerini artırabilirler (Fantini et al. 2015).

Diyet polifenolleri ağırlıklı olarak bir hidroksil grubuna veya aromatik halkaya konjuge bir veya daha fazla şeker kalıntısı ile glikozile edilmiş formlarda bulunurlar. Bu durum polifenollerin midede düşük emilimlerine yol açmaktadır. Sadece aglikonlar ve bazı glikozitler ince bağırsakta emilebilir, geri kalanları ise kolonda emilirler. Diğer taraftan bağırsakla karşılaştırıldığında, kolon polifenolleri kolayca emmez. Bu işlem 9 saate kadar çıkabilen daha uzun absorpsiyon sürelerini içerir. Kolon tarafından emilen polifenollerin etkinliği, bağırsakta emilen toplam polifenol içeriğinin sadece %15-20'i kadardır. Polifenollerin gıda kaynaklarındaki glikozitleri vasıtasıyla daha hızlı ve daha verimli emilimi gerçekleşir. Bununla birlikte, bazı izoflavonların aglikonları, glikozile edilmiş formlarına göre üstün absorpsiyon gösterdiği tespit

edilmiştir. İzoflavonlar, gallik asit ile birlikte en iyi emilen polifenollerdir. Bunun ardından kateşinler, flavanonlar ve quercetin glukozitleri takip eder. Öte yandan, proantosiyanidinler, galloillenmiş çay kateşinleri ve antosiyaninler ise en az emilen polifenollerdir. Polifenollerin pasif difüzyonla emildikleri bilinmektedir (Bilgic et al. 2020).

Polifenoller alındıktan sonra üç ana tip konjugasyona tabi tutulurlar: metilasyon, sülfatlama ve glukuronidasyon. Spesifik konjugasyon reaksiyonlarının ilişkileri tam olarak belirli olmasada genelde substratın doğasına ve alınan doza bağlıdır. Bu metabolik reaksiyonların bazıları kemopreventif aktivitelerine katkıda bulunduğu görülmüştür. Farklı kanser modellerinde birçok polifenol'ün kanser koruyucu etkileri, farklı etki mekanizmalarından bağımsız olarak doğrulanmıştır. Bununla birlikte, belirli bir polifenol'ün hedef organlardaki rolünü tanımlayan en önemli faktörler; biyoyararlanım ve doku seviyeleri olarak bilinmektedir.

Polifenollerin nispi lipofilitesi, içerdiği hidroksil gruplarının sayısına bağlıdır. Ayrıca polifenollerin lipid hücre zarları gibi lipidlerle etkileşimleri, lipid çift tabakasının polar bölgesi ile sınırlıdır. Bunların lipid membrandan penetrasyonları yapılarına bağlı olduğu ıspatlanmıştır. Polifenoller, fenolik yapıları nedeniyle genellikle lipofiliklerden daha çok hidrofiliktir. Bu nedenle serbest polifenoller; aglikonlar, glikozitler ve oligomerler ile birlikte çeşitli çözücülerde (metanol, etanol, asetonitril ve aseton) veya bunların su ile karışımlarında kolaylıkla ekstrakte edilebilirler (Tsao 2010).

1.1. Polifenollerin Biyoyararlanımı

Polifenollerin biyolojik özellikleri, onların biyoyararlanımlarına bağlıdır. Ayrıca polifenollerin; bağırsaktan emilim oranları, kapsamı ve plazmada dolaşan metabolitleri bunların kimyasal yapılarına göre farklılık gösterir. İnce bağırsakta emilen flavonoidlerin çoğu için plazma konsantrasyonu hızla düşer (1-2 saatlik eliminasyon yarı ömrü). Quercetin için eliminasyon yarı ömrü, plazma albümine olan yüksek afinitesinden dolayı oldukça yüksektir (24 saat). Flavonoller, izoflavonlar, flavonlar ve antosiyaninler genellikle glikozile edilmişlerdir. Yüksek doz polifenol uygulandığında metabolizma öncelikle karaciğerde meydana gelir, daha küçük dozlar uygulandığında ise metabolizma önce bağırsak mukozasında gerçekleşir. Bu durumda karaciğer konjuge polifenolü daha fazla modifiye etmek için ikincil bir rol oynar. Aynı zamanda bağırsağın gıda kaynaklı polifenollerin metabolizması için önemli bir bölge olduğu anlamında gelir. Bağırsak mikrobiyolojik fermantasyonu birçok polifenolün biyoyararlanımını azaltırken doğal polifenollerden daha biyoaktif olabilen metabolitlerin oluşmasına yol açar. Doza dayalı metabolik tepkilerde potansiyel yararların kullanılan polifenol dozuna bağlı olarak değişeceğini göstermektedir.

Polifenollerin zayıf biyoyararlanımını aşmak için, nanoteknolojiyi kullanmak umut verici bir araştırma alanı olarak görülmektedir. Nano emülsiyonlar; polifenol fitokimyasallarının hücre zarlarından daha kolay taşınmasına izin veren, plazmada artan konsantrasyon ve gelişmiş

biyoyararlanım ile sonuçlanan son derece küçük damlacıklardan oluşmaktadır (Huang et al. 2010).

Genel olarak, polifenollerin biyoyararlanımı, diyet kaynağındaki polifenol formlarına bağlı olarak değişmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda; yiyecek, içecek veya hap şeklinde tek bir polifenol dozu uygulanmasından sonra, plazma konsantrasyonları ve idrar atılımı ölçülerek polifenol emilimi araştırılmaya çalışılmıştır. Çok sayıda polifenol sınıfı olduğundan çalışmalar farklı polifenollerin geniş bir aralığını veya biyoyararlanımını göstermektedir. Örneğin antosiyaninler üzümde yaygın olarak bulunan bir polifenol türüdür. Yapılan çalışmalarda 150 mg ila 2 g antosiyanin alımının, plazmada düşük antosiyanin seviyelerine yol açarak zayıf biyoyararlanımı göstermektedir. Ayrıca çay, üzüm ve kırmızı şarapta tipik olarak bulunan bir polifenol türü olan kateşinler üzerinde de biyoyararlanım çalışmaları yapılmıştır. Çalışmalar, biyoyararlanımın kateşinler arasında değişiklik gösterdiğini, epigallokatekin galat'ın alımdan sonra plazmada kolayca bulunduğunu ve bunun yüksek biyoyararlanım olduğunu göstermektedir. Buna karşın galloillenmiş kateşinlerin idrar örneklerindeki seviyelerinin geri düzelmediği de belirtilmektedir. Genel olarak polifenollerin biyoyararlanımında; kısmen çalışma deneklerinde diyetlerinin doğası yada potansiyel olarak metabolize edici enzim seviyeleri nedeniyle kapsamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda, farklı polifenollerin biyoyararlanımını ölçerken ek faktörlerinde hesaplanması gerekecektir (Lamartiniere et al. 2002).

2. YAN ETKİLERİ

Yüksek dozlarda uygulandığında bazı antioksidanların zararlı etkileri oluşabilir. Diyet takviyelerinde tipik olarak bulunan bir polifenol türü olan flavonoidlerin toksisitesi üzerine yapılan araştırmalarda, düşük konsantrasyonlarda flavonoidlerin insan hücreleri üzerinde faydalı etkileri olduğu, yüksek konsantrasyonlarda ise toksik etkileri olabileceği ve endotel hasarına yol açabileceği doğrulanmıştır. Flavonoidler toksisitelerini normal insan hücrelerine katılarak gerçekleştirirler. Daha sonra reaktif oksijen türlerinin artan üretimine yol açarak DNA hasarına ve sitotoksitesine neden olurlar.

Soya ürünlerinde yaygın olarak bulunan bir polifenol türü olan izoflavonların tüketiminin; kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalması dahil olmak üzere çok sayıda yararlı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, fareler üzerinde yapılan son çalışmalara göre izoflavon genistein tüketiminin, yüksek östrojenik gücü nedeniyle dişi üreme organları üzerinde kanserojen etkileri olabileceği kanıtlanmıştır. Ayrıca polifenollerin dozaj uygulamasında temel hedef; toksik yan etki riskini en aza indirmek ve koruyucu etkileri en üst düzeye çıkarmak arasında bir denge oluşturmak olmalıdır (Kawanishi et al. 2005).

2.1. Antioksidan Aktivite

Polifenoller, bitkilerin kendilerini diğer organizmalardan korumak için ürettikleri ikincil metabolitlerdir. Yapılan çalışmalarla diyet polifenollerinin insan sağlığında önemli roller oynadığı gösterilmiştir.

Polifenoller açısından zengin olan meyve, sebze ve kepekli tahılların yüksek alımı sonucu kanser, kardiyovasküler hastalık, kronik inflamasyon ve birçok dejeneratif hastalık dahil olmak üzere çok sayıda kronik hastalık riskinin azaldığı tespit edilmiştir. Son çalışmalar, bu hastalıkların çoğunun reaktif oksijen ve nitrojen türlerinden kaynaklanan oksidatif stres ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Fitokimyasallar içerisinde özellikle polifenoller, meyvelerin toplam antioksidan aktivitelerine C vitamininden daha fazla katkıda bulunur. Polifenollerin, bir elektron veya hidrojen atomu bağışlayarak serbest radikalleri nötralize edebilen güçlü antioksidanlar olduğu doğrulanmıştır. Yüksek düzeyde konjuge sistem ve flavonollerdeki 3-hidroksi grubu gibi belirli hidroksilasyon modelleri, antioksidan aktivitelerde önemli olarak kabul edilirler. Polifenoller, serbest radikallerin oluşumunu baskılar, böylece aktif türlerin ve serbest radikallerin öncüllerinin oluşumunu engelleyerek veya etkisiz hale getirerek oksidasyon hızını azaltırlar. Genellikle lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarının (zincir kırıcılar) doğrudan radikal temizleyicileri olarak hareket ederler. Zincir kırıcılar serbest radikale bir elektron bağışlayarak radikalleri nötralize eder ve kendileri kararlı (daha az reaktif) radikaller haline gelirler, böylece zincir reaksiyonlarını durdururlar (Bilgic et al. 2017).

Polifenollerin radikal temizleyici özelliklerinin yanı sıra, metal şelatlayıcılar olarak da bilinirler. Fe^{2+} gibi geçiş metallerinin şelatlanması sonucu fenton reaksiyonunun hızı doğrudan azaltılabilir. Böylece yüksek reaktif hidroksil radikallerinin neden olduğu

oksidasyon önlenabilir. Polifenoller tek başlarına hareket etmezler. Polifenollerin aslında bir yardımcı antioksidan olarak işlev görebildiği ve temel vitaminlerin yenilenmesinde rol oynadığı kanıtlanmıştır (Zhou et al. 2005).

Toplam antioksidan aktivitelerini değerlendirmek için çeşitli *in vitro* antioksidan model sistemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler, biyolojik sistemlerdeki antioksidan etki mekanizmalarına benzerlik açısından sınırlı olsada, toplu olarak polifenollerin antioksidanlar olarak nasıl işlev gördüğünü iyi tasvir edebilirler. Böylece polifenollerin insan sağlığı açısından gerçek rolüne ışık tutabilirler. Polifenoller; sırasıyla hidroperoksitleri, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlarını parçalayan glutatyon peroksidazı, antioksidan enzimleri (katalaz ve süperoksit dismutaz) indükleyebilir ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin ekspresyonunu inhibe edebilir. Polifenollerin doğrudan ve dolaylı antioksidan aktiviteleri, bu mekanizmalar yoluyla oksidatif stresin azaltılmasında önemli roller oynayabilir. Flavonoidler gibi polifenollerde gastrointestinal sistem yoluyla absorbe edilebilmesine rağmen, kısmen insan dokuları tarafından hızlı metabolize edilmeleri nedeniyle plazmadaki konsantrasyonları düşüktür ve genellikle 1 µmol/L'den azdır (Williamson et al. 2005).

2.2. Polifenollerin DNA'yı Kanserojen Kaynaklı Hasara Karşı Koruyucu Etkisi

Enflamatuar süreçlerin kronik aktivasyonu, yaygın olarak kanserin gelişimine yönelik bir özellik olarak kabul edilmektedir. Kronik inflamasyonun tümör büyümesini ve serbest oksijen radikalleri

üretimini yönlendirebileceği bilinmektedir. Buna karşılık, bu radikaller DNA hasarına neden olabilir. Polifenoller; DNA onarımını desteklemek ve DNA hasarına karşı koruma sağlamak için promotör bölgelerin onarımını iyileştirebilir veya metilasyon durumunu değiştirebilir. Ayrıca farelerde yapılan bir üçlü negatif meme kanseri (TNBC) ksenograft çalışmasında yaban mersini polifenollerinin insan TNBC hücre dizilerinde hücre proliferasyonunu ve hücre göçünü engellediği, tümör boyutunu azalttığı ve metastazı inhibe ettiği kanıtlandı (Aktaş 2020).

Diyet polifenollerinin; çoklu redoks-duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu veya baskılanması yoluyla hücre sel sinyal iletim yollarını modüle etme yetenekleri nedeniyle kemo-terapötik maddeler olarak potansiyel terapötik kullanımları için önerilmektedir. Biyolojik aktiviteleri bize etkili koruma sağlayabilir ve hatta çeşitli kanser türleri olmak üzere çok sayıda yaygın hastalık için tedavi sağlayabilir. Polifenoller; her yerde bulunabilme, yanıtın özgüllüğü, düşük toksisitesi ve antikanser ajanlar olarak çok önemli avantajları bulunmaktadır (Adams et al. 2011).

2.3. Polifenollerin Enflamasyondaki Etkileri

Bağışıklık sisteminin inflamatuvar yanıtı, mikrobiyal enfeksiyona karşı savunmanın hayati bir parçasını teşkil etmektedir. Kronik inflamasyon ise yaşamı tehdit eden bir dizi hastalığın önemli bir nedeni olarak görülmektedir. Nar kabuğu polifenoller ve punikalagin ve ellagik asit gibi spesifik bileşenleri üzerine yapılan bir araştırmada, proinflamatuvar sitokinler TNF- α , IL-1 β ve IL-6'da bir azalma olduğu görülmüştür.

Ayrıca indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu azaltarak nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) dahil olmak üzere diğer inflamatuvar mediatörlerde downregülasyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde nar kabuğu polifenolleri, punikalagin ve ellagik asit; lipopolisakkaritlerin neden olduğu hücre içi reaktif oksijen türlerinin üretimi ve TLR4'ün (hem mRNA hem de protein seviyelerinde) baskılanmasında inhibitör etkiler göstermiştir. Bu olgular inflamasyonda önemli mekanik roller olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra üzüm çekirdeği ekstrelerinin; antioksidan enzim gen ekspresyonunu ve anti-inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasını arttırırken pro-inflamatuvar sitokin, reaktif oksijen türleri ve süperoksit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca yeşil çay polifenolleri inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-1 β) üretimini azaltır ve TLR4 sinyal yolunu inhibe eder (Li et al. 2020).

2.4. Polifenollerin İnflamatuvar Bağırsak Hastalığına Karşı Etkisi

Bağırsak epiteli, orta düzeyde bir inflamatuvar yanıtı sürdüren mikrobiyal, kimyasal ve mekanik uyarılara bağlı olarak genellikle düşük dereceli bir inflamasyon durumundadır. Ayrıca kontrol edilebilir fakat hastalık nedeniyle inflamasyon normal sınırı aşarsa epitel dokuları bozabilir ve bağırsak fonksiyon bozukluğu oluşabilir. Bu kontrol edilemeyen inflamatuvar durumlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak bilinir ve iki spesifik patolojiden (crohn hastalığı ve ülseratif kolit) oluşur. Polifenol takviyesinin; enflamatuvar barsak hastalığı kontrolünde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Model tanıma reseptörleri (PRR), ilgili moleküler yapıların tanınması yoluyla

patojenlere karşı bağışıklık tepkilerini aktive ederler. Polifenoller; PRR'lerin ekspresyonunu ve bağırsaktaki ilişkili enflamatuvar tepkisini modüle edebilirler. Aynı zamanda polifenoller; PRR'lerin aktivasyonu, sitokin sekresyonunu ve siklooksijenaz-2 ekspresyonunu artırarak inflamasyonu indükler. Kurkumin ve izotiyosiyanat gibi polifenoller, TLR4 aktivasyonu için önemli bir adım olan TLR4 dimerizasyonunu inhibe ederler. Resveratrol ise sitokin üretimi ile sonuçlanan aşağı akış yollarını düzenleyen TANK bağlayıcı kinaz 1'i inhibe ederek TLR4 sinyal transdüksiyonuna müdahale eder (Youn et al. 2005).

2.5. Polifenoller ve Alerjiler

Alerjik bozuklukların prevalansı; çevresel, genetik, diyet ve hijyen faktörleri ile önemli ölçüde artmaktadır. Alerjik reaksiyonlar, ortamdaki (toz, çimen poleni) veya yiyeceklerdeki (süt, balık, yumurta, fındık ve buğday) alerjenlere karşı bağışıklık tepkisinin aşırı reaksiyonundan kaynaklanır. Alerjik bozuklukların artan insidansı nedeniyle, kontrol edilmelerine büyük önem verilmektedir. Bunun için polifenoller uygulanabilir çözümler olarak görülmektedir. Belirli polifenollerin alerjik tepkileri iki kritik aşamada etkilediği bilinmektedir. Bunlar, alerjik duyarlılık ve alerjene yeniden maruz kalma durumudur. Duyarlılaştırma aşaması sırasında, kafeik ve ferulik asit gibi polifenoller, alerjenik proteinlere bağlanarak çözünmeyen kompleksler oluşturur ve onları reaktif olmayan hale getirirler. Ayrıca flavonoidler, ya MHC-II'nin hücre yüzeyi ekspresyonunu ve yardımcı uyarıcı molekülleri (CD80, CD86) inhibe ederek, etkisiz antijen oluşumuna yol açarak yada sitokin üretimini inhibe ederek dendritik

hücreler tarafından antijen durumunu doğrudan etkiler. Kateşinler ve türevleri gibi polifenoller, T hücre aktivasyonunun ve proliferasyonunun yanı sıra Th2 sitokin üretiminide inhibe ederler. B hücrelerinin alerjik iltihaplanma bölgelerine toplanması ve bunların IgE üretimininde polifenoller tarafından engellendiği kanıtlanmıştır. Polifenoller ve proteinler arasındaki etkileşim, alerjik duyarlılığın modülasyonuna ve bunların mast hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinin oluşmasına yol açarlar. Dolayısıyla alerjik aracılardan salınımının inhibe edilmesine ve alerji semptomlarının azalmasına neden olurlar. Ayrıca kafeik, ferulik ve klorojenik asitler gibi polifenoller yer fıstığı alerjenleri Ara h1 ve Ara h2 ile geri dönüşümsüz olarak bağlanarak alerjenliklerini azaltırlar (Kawai et al. 2011).

2.6. Atopik Egzama veya Dermatitte Polifenoller

Atopik egzama ve dermatit, öncelikle erken bebeklik döneminde (3-4 aylık) ortaya çıkan ve 2 yaşına kadar gelişmeye devam eden alerjik cilt bozukluklarıdır. Ciltte kuruluğa, kaşıntıya, iltihaplanmaya ve eriteme (kızarıklığa) neden olurlar. Polifenoller, bu alerjik iltihabı hafifletebilen anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Yeşil çay özleri (kateşinler, epikateşin, epigallokateşin gallat ve türevleri) deri iltihabına karşı koruma sağlarlar. Ayrıca polifenollerin bu koşullarla ilişkili karakteristik kaşıntıyı iyileştirdiği gösterilmiştir. Yulaf türevi polifenol avenantramidin, dermatolojik koşullarla ilişkili kaşıntı ve kaşıntı özelliklerini azalttığı doğrulanmıştır. Polifenollerin; keratinositler ve bağışıklık hücreleri üzerindeki etkisini *in vitro* olarak analiz eden bir çalışmaya göre nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonunu, TNF- α ve

IL-8'i azalttığı tespit edildi. Aynı şekilde quercetin ve luteolinde cilt kaşıntısını ve kızarma reaksiyonunu engeller. Pro-inflamatuar sitokinleri baskılayarak polifenoller, alerjik cilt bozukluklarının semptomlarını ve oluşumunu azaltabilirler (Guo et al. 2008).

3. POLİFENOLLERİN SINIFLANDIRILMASI

Diyet fenolikleri veya polifenoller, bitkilerde yaygın olarak görülen doğal ürün gruplarından birini oluşturmaktadır. Şu anda 8000'den fazla fenolik yapı bilinmektedir ve bunlar arasından 4000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır. Polifenoller kimyasal olarak fenolik yapısal özelliklere sahip bileşikler olarak nitelendirilmelerine rağmen, bu doğal ürünler grubu oldukça çeşitlidir. Ayrıca çok sayıda fenolik bileşik alt grubunu içermektedir. Meyveler, sebzeler, tam tahıllar, çay, çikolata ve şarap gibi yiyecek ve içecekler zengin polifenol kaynaklarıdır. Bitkilerde polifenollerin çeşitliliği ve geniş dağılımı, doğal olarak oluşan bileşiklerin farklı kategorilere ayrılmasına yol açmıştır. Aynı zamanda polifenoller köken kaynaklarına, biyolojik işlevlerine ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmıştır. Bitkilerdeki polifenollerin çoğu, farklı şeker birimlerine sahip glikozitler ve polifenol iskeletlerinin farklı pozisyonlarında asillenmiş şekerler olarak bulunmaktadır. Genellikle polifenollerin sınıflandırılması aglikonların kimyasal yapılarına göre yapılmaktadır.

Fenolik bileşiklerin çeşitliliği, bir organizma içinde yürütülen çok çeşitli biyolojik fonksiyonları yansıtmaktadır. Polifenolik bileşikler, basit bir benzen halkaya sahip maddelerden, çok sayıda benzen halkalı moleküllere kadar çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle sınıflara ve alt

sınıflara bölünmesi gerekliliği bulunmaktadır. Bilim adamları arasında en çok kabul gören anlayış polifenollerin kimyasal yapılarına göre sınıflara ayrılmasıdır. Polifenollerin ana sınıfları flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler, lignanlar ve tanenlerdir. Aynı zamanda gıdada daha az bulunan ve yüksek öneme sahip olan kurkuminoidler sınıfında bulunmaktadır (Mocanu et al. 2015).

Polifenollerin ana kaynakları; çilek, üzüm, turunçgiller, kayısı, elma, erik, kiraz, şeftali ve tropik meyveler gibi meyvelerdir. Diğer önemli kaynaklar ise yeşil ve siyah çay, meyve suları, kahve, kırmızı şarap, kakao ve bira gibi popüler içeceklerin yanı sıra çeşitli tohumlar, tahıllar ve kuruyemişlerdir. Sebzeler arasında polifenoller soğan, ıspanak, brokoli, karnabahar, enginar, domates, fasulye, soya fasulyesi, havuç, kapari ve zeytinde sıklıkla bulunur. Aynı zamanda karanfil tomurcuğu, zerdeçal, kereviz, maydanoz, nane, biberiye, kekik, adaçayı, dereotu, köri ve zencefil gibi farklı baharatlar ve otlarda yüksek oranda polifenol içermektedir (Ozer et al. 2020).

Bazı polifenoller, örneğin quercetin, çok sayıda bitki ürününde bulunurken, diğerleri sadece soya ürünlerindeki izoflavonlar gibi belirli gıdalarda bulunabilir. Yenilebilir bitkiler ve bitkisel ürünleri çeşitli polifenollerin karmaşık karışımlarını içermektedir. Bitkilerdeki polifenollerin içeriği; genetik faktörler (tür farklılıkları), çevresel faktörler (iklim, agronomik faktörler), yetiştirme şekli (organik veya organik olmaması), olgunluk, depolama (oksidasyon reaksiyonları) ve mutfakta hazırlama koşullarına bağlı olarak önemli ölçüde değişim gösterebilir. Tahmini günlük polifenol alımı yaklaşık 1 g'dır. Bu miktar

diğer tüm diyet antioksidan sınıflarının alımından önemli ölçüde daha yüksektir (Duthie et al. 2000).

3.1. Flavonoidler

Flavonoidler, diyet polifenollerinin en büyük bölümünü temsil etmektedir. Her yerde bulunmaları ve etkileyici biyolojik işlevleri nedeniyle, potansiyel ilaçlar veya gıda takviyeleri olarak kullanılmaktadırlar. Flavonoidler, fenil grupları arasında genellikle oksijenle siklize edilmiş üç karbonlu köprüye sahip bir difenil propan-flavon-iskeletinden oluşurlar. Aynı zamanda, flavonoidler arasındaki çeşitlilik, alt sınıflara daha fazla bölünmeyi gerektirir. En önemli alt sınıflar arasında antosiyaninler, kalkonlar, flavanoller (kateşinler), flavanonlar, flavonlar, flavonoller ve izoflavonlar bulunurlar. Kateşinler hariç, bitkilerdeki flavonoidler şekerlere (glukoz, galaktoz, ramnoz, ksiloz, rutinoz, arabinopiranoz ve arabinofuranoz) β -glikozitler şeklinde bağlanırlar. Genellikle, şeker kalıntısı emilmelerini belirler. Flavonoid glikozitler esas olarak bitkinin dış kısımlarında bulunurlar; soğan ve meyan kökü gibi istisnalar dışında kökler ve yumrular çok düşük flavonoid konsantrasyonlarını içerirler. En yaygın flavonoidlerden biri soğan, brokoli, çay ve elmada bol miktarda bulunan flavonol quercetindir. Ayrıca çay ve çeşitli meyvelerde bulunan flavanol kateşin; turunçgillerde bulunan flavanon naringenin; birçok kırmızı meyveye renk veren siyanidin ve antosiyanin (kuş üzümü, ahududu, çilek, yaban mersini, üzüm); daidzein ve genistein ise soya fasulyesindeki ana izoflavonlardır (Scalbert et al. 2005).

Belirli bir flavonoid sınıfının ekstraksiyonu için kullanılan çeşitli yöntem ve stratejilerin bulunmaktadır. Flavonoidlerin (özellikle glikozitlerin) ekstraksiyonunda toplanan bitki materyali taze veya kurutulmamış olduğunda enzimatik etki ile kolayca parçalanabilirler. Flavonoidler, süperoksit anyonu ve peroksinitrit gibi çeşitli serbest radikalleri etkili bir şekilde temizleyerek, oksidatif stres aracılı enzim aktivitesini düzenlerler. Ayrıca flavonoidler, radikal oluşum süreçlerinde yer alan geçiş metallerinin şelatlanması yoluyla antioksidatif aktivitelerini gösterirler. Bunların antikanserojenik özellikleri ise karsinogenezde yer alan sinyal yollarının düzenlenmesi ve hücre döngüsü ilerlemesini kontrol eden proteinlerle etkileşimdir. Aynı zamanda flavonoidler, geleneksel terapötik maddenin etkisiz olduğu kanatsız ilişkili entegrasyon bölgesi sinyal yollarının etkin modülasyonunuda sağlarlar (Bilgic et al. 2018).

Flavonoidler kanserin üç aşamasında (başlama, gelişme ve ilerleme) müdahale edebilir. Bunu hücrel proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez ve metastazı modüle ederek gerçekleştirirler. Ayrıca, kanserli hücrelerin polifenol etkilerine normal hücrelere göre daha duyarlı olduğu gösterildiğinden diyetdeki flavonoidlerin kemoproventif etkisi oldukça spesifiktir. Bunun yanı sıra flavonoidler; antibakteriyel, anti-inflamatuar, anti-alerjik ve anti-trombotik etkilere sahiptirler (Biesaga 2011).

3.2. Kateşinler

Bir grup flavan-3-ols olan kateşinler, çayın ana bileşenlerini oluşturmaktadırlar. Kateşinler, 2. pozisyonuna bağlı bir fenil grubu ve

3. pozisyonuna bir hidroksil grubu ile bir benzopiran iskeleti içermektedir. Ayrıca kateşinler; monomerik, oligomerik ve polimerik formlarda bulunurlar ve glikozile edilmezler. Başlıca kateşin kaynakları meyveler, tahıllar, kuruyemişler, çikolata, kırmızı şarap ve çaydır. Bu nedenle tahmini diyet alımı çok yüksek (12-189.2 mg/gün) görülmektedir. Üzüm ve kakaoda esas olarak (+)-kateşin ve (-)-epikateşin bulunurken, çayda esas olarak kateşinlerin (gallokateşinler) galloil esterleri bulunurlar (Korkmaz et al. 2018). Her iki grupta güçlü antioksidan özellikler gösterirler. Ayrıca kanser hücrelerinde apoptotik süreci tetiklemek için H_2O_2 oluşumunu indükleyen pro-oksidanlar olarak hareket edebilirler. Bununla birlikte, pro-oksidatif etki ile reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükleyebilir ve malign olmayan hücreler üzerinde zararlı etkileri olabilir. Anti-/prooksidatif etki biçimleri bu nedenle hücre tipine, doza ve tedavi/maruziyet süresine bağlıdır. Matriks metalloproteinaz enzimleri MMP-2'nin ve MMP-9'un aktivasyonunu inhibe ederek, bir galloil parçasına sahip ester tipi kateşinler, kanser hücrelerinin istilasını engeller. Kateşinler; antikanser ve antioksidatif etkilerinin yanı sıra kilo alımını etkileyen ve hücrelerin lipid tabakasına zarar verebilecek olan lipid peroksidasyonunu modüle eder. Aynı zamanda bu durum diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hastalıkları etkileyebilir. Bunun yanı sıra çay kateşinleri nöroprotektif etkiler göstermektedir. Epigallokateşin-3-gallat (EGCG) ve epigallokateşin (EGC) gibi kateşinler, $ER\alpha$ ve $ER\beta$ 'ya bağlanma yoluyla östrojen reseptörü (ER) aracılı gen ekspresyonunu etkileyerek östrojen aktivitesini modüle etme kabiliyeti göstermektedir (Kampa et al. 2007).

En yaygın çay polifenolü olan EGCG'nin, antioksidan kateşinler arasında en yüksek kemopreventif potansiyele sahip olduğu varsayılmaktadır. EGCG, toplam kateşin içeriğinin yaklaşık %10-50'sini oluşturmaktadır. Ayrıca farklı çalışmalar sonucu, EGCG'nin karaciğer, mide, deri, akciğer, meme bezi ve kolon gibi çeşitli organ bölgelerinde yerleşik kanserlerin büyümesinin ve karsinogenezin engellendiği kanıtlanmaktadır. Kanserli hücrelerin inhibe edilmiş büyümesi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretiminin inhibisyonuna bağlı olabilir. Yeşil çayın antitumör, antiinflamatuvar ve antikanserojenik etkileri, birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada açıklanan EGCG'nin güçlü antioksidatif aktivitesine kısmen bağlanabilir (Gun et al. 2016).

Antianjiyogenik etkiler, antimetastatik aktivite ve kanserli hücrelerin EGCG tarafından istilası ve proliferasyonunun baskılanması, MMP'lerin aktivitesinin aşağı regülasyonunun bir sonucu olabilir. Bunun yanı sıra EGCG, (NF)-κB inhibisyonu ile interlökin 1 reseptör tip I'i (IL-1RI) aşağı regüle ederek anti-inflamatuvar etki yoluyla kanserogenez baskılayabilir. Polifenollerin biyolojik etkilerinin çoğunun arkasında epigenetik değişiklikleri modüle etme veya tersine çevirme kapasitesinin olduğu varsayılmaktadır. Kanser, epigenetik değişikliklerin ve genetik yatkınlıkların bir tezahürü olarak algılanabileceğinden, diyet polifenolleri tarafından epigenetik değişikliklerin tersine çevrilmesi, karsinogenez önleyebilir, baskılayabilir ve hatta tersine çevirebilir (Link et al. 2010).

3.3. Flavonoller, Flavonlar, Flavanonlar

Flavonoller, flavonlar ve flavanonlar, flavonoidlerin çeşitli alt sınıflarını oluştururlar ve bazı ortak biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Örneğin apigenin, baicalein, luteolin ve rutin gibi çeşitli flavonlar, quercetin ve kaempferol gibi flavonollerin yanı sıra hesperidin ve naringin gibi flavanonlar farklı kanserlerde (kolon, prostat, karaciğer, mide, serviks, pankreas, meme ve lösemiler) büyümeyi inhibe edici etkiler gösterirler. Bu alt sınıflar arasında en çok çalışılan grup flavonollerdir. Diyet bitkilerinde yaygın olarak dağılmış olan bu grupların ana temsili quercetindir. Flavonollerin çeşitliliği açısından bugüne kadar bilinen yaklaşık 380 flavonol glikozit ve 200 farklı quercetin ve kaempferol glikozit tespit edilmiştir (Korkmaz et al. 2021).

Bununla birlikte, günlük alımlarının sadece 20-35 mg olduğu tahmin edilmektedir. Quercetin glikozitleri, quercetin'in kendisinden daha verimli bir şekilde emilirken, ramnoglukozit (rutin) daha az verimli ve daha az hızlı emilir. Bu nedenle, glikozit içeren soğanlar, rutin ve diğer glikozitleri içeren elma ve çaydan daha iyi biyoyararlı quercetin kaynakları olarak bilinmektedir. Flavanonlar, esas olarak turuncgillerde ve kuru erikte küçük bir bileşik grubu olarak bulunurlar. Flavanonların (daha hızlı emilen) aglikon formları arasında en önemlileri naringenin ve hesperetindir. Bununla birlikte, doğal gıdalarda aglikon formunda önemli miktarlarda flavanonlar nadiren bulunur (Manach et al. 2005). Flavanonların glikozidik formları iki gruba (neohesperidosidler ve rutinozidler) ayrılırlar. Bergamot, greyluft ve acı portakal sularının acı

tadı esas olarak naringin, neohesperidin ve neoeriocitrin gibi neohesperidozlardan gelir. Diğer taraftan rutinosisid flavanonlardan olan hesperidin, narirutin ve didymin ise bergamot, portakal, mandalina ve limon sularında bulunurlar.

Flavonollerin, flavonların ve flavanonların çoğu antioksidan aktiviteye sahiptirler. Bununla birlikte, flavanonlarda ve flavonlarda 3. pozisyonda hidroksil grubunun yokluğu, B halkasında katekol yapısının yokluğuna benzer şekilde antioksidan yeteneklerini azaltır. Öte yandan, 2,3-çift bağ yapıyı daha reaktif hale getirir ve bu nedenle apigenin orta derecede bir antioksidan bileşiktir. Flavonoidler, hidrofilik bir ortamda antioksidan aktivite gösterirler. Lipofilik bir ortamda, neohesperidin, hesperetin, didymin ve izosakuranetin gibi moleküller azaltılmış bir antioksidan kapasite sergilerken, naringin, narirutin, naringenin, neoeriocitrin ve heridictyol tersine davranış göstererek prooksidan olurlar. Bunun yanı sıra luteolin, kaempferol, quercetin ve naringenin, estrojen reseptörüne rekabetçi bağlanma yoluyla 17-östradiolün östrojenik etkisini inhibe etme kapasitesine sahiptir. Ayrıca baicalein androjen reseptör ekspresyonunun inhibisyonunu sağlar (Tripoli et al. 2007).

3.4. Apigenin

Apigenin, greyfurt, bitki türevli içecekler, maydanoz, soğan, papatya, portakal, çay ve buğday filizi gibi yaygın meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan doğal bir bitki flavonudur. En sık tüketilen apigenin kaynağı bitki çayı formundaki papatyadır. Güçlü antioksidan, antimutajenik, anti-inflamatuar, antiviral ve purgatif etkileri nedeniyle

apigenin'in olası kemopreventif etkilerine odaklanan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca, apigenin düşük içsel toksisiteye sahiptir ve diğer yapısal ilişkili flavonoidlere kıyasla kanser hücrelerinden daha çok normal hücreler üzerinde çarpıcı etkiler gösterirler. Hem *in vitro* hemde *in vivo* çalışmalar, apigenin tarafından histon deasetilazların inhibisyonunun kanser büyümesini inhibe edici etkilere aracılık edildiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra apigenin apoptozu birkaç farklı yoldan indükleyebilir. Apigenin ve diğer hidrosiflavonların, endotel hücreleri tarafından sitokin kaynaklı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca apigenin siklin D1'i (hücre döngüsünün düzenleyicisi) düşürerek proliferasyonu azaltır. Apigenin anti-inflamatuar etkilerini interlökin 1 α ile indüklenen prostaglandin üretiminin yanı sıra interlökin-6 ve interlökin-8 sitokinlerinin üretimini bloke ederek gösterir. Apigenin'in, oksidatif DNA hasarını azaltma yeteneğinin olduğuda doğrulanmıştır (Manthey et al. 2001).

3.5. Quercetin

Quercetin; çeşitli meyvelerde, sebzelerde, içeceklerde, kabuklu yemişlerde, tohumlarda, çiçeklerde ve ağaç kabuğunda bulunur. Özellikle soğanda (0.3 mg/g) ve çayda (10-25 mg/L) bulunduğundan insan diyetindeki ana antioksidan flavonol olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle quercetin, bugüne kadar bilinen en çok çalışılan antikanser fenolik bileşiklerden biridir. Tanımlanmış 170'den fazla farklı quercetin glikozit arasında, genellikle en sık şeker kalıntısı olarak D-glukoz ile birlikte O-glikozitler görülmektedir. İnsanlarda, quercetin glikozitleri,

quercetin rutinosidlerden çok daha yüksek biyoyararlanım gösterir. Bu durum glukozitlerin ince bağırsakta aktif olarak emildiği anlamına gelmektedir. Quercetin alımı 5 mg/gün ile 40 mg/gün arasında değişebilir. Ancak diyet; soğan, elma ve çilek gibi özellikle bu bileşikten zengin meyve ve sebzeleri içeriyorsa 10 kata kadar artabilir (Tripoli et al. 2007).

Kemopreventif veya farmakolojik dozlarda quercetin'in, kanserin neredeyse tüm farklı özelliklerini modüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, quercetin, sayısız *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara göre çeşitli kanser türlerinde hücre büyümesi üzerinde doza bağlı bir inhibitör etki sergiler. Ayrıca çok sayıda kimyasal olarak indüklenen tümörün quercetin tarafından inhibisyonunda farklı çalışmalarda rapor edilmiştir. Doğum öncesi dönemde uygulandığında bile akciğer kanserine yatkınlığı azalttığı tespit edilmiştir. Quercetin'in tümör hücreleri üzerindeki antikanser etkileri, siklin D1 gibi hücre döngüsü bileşenlerine müdahale ederek gerçekleşir. Ayrıca antikanser etkiler; apoptoz, nekroz ve hatta otofajinin indüklenmesiyle hücre bölünmesinin inhibisyonu yoluyla sağlanır. Aynı zamanda quercetin, G1, S ve G2/M faz tutuklamaları gibi çeşitli mekanizmalar, p53'e bağlı bir mekanizma ve MAPK ve PI3K/Akt yollarının modülasyonu yoluyla *in vivo* olarak apoptozu tetikleyebilir. Bunun yanı sıra, quercetin'in proliferasyonu inhibe ettiği, farelerde tümör insidansını %76 ve tümör çokluğunu %48 oranında azalttığıda tespit edilmiştir. İşlevsel olarak pleiotropik bir molekül olan quercetin, çoklu hücre içi hedefler üzerinde bir etkiye sahiptir. Quercetin, kanser hücrelerinde genellikle değişen farklı hücre

sinyalleşme süreçlerini etkiler. Aynı anda çeşitli yolları hedeflemek, kanser hücrelerini öldürmeye ve ilaç direnci başlangıcını yavaşlatmaya yardımcı olabilir. EGCG (epigallocatechin 3-O-gallate) gibi, listelenen etkilerin birçoğu epigenetik modifikasyonların etkisinin bir sonucu olabilir.

Quercetin, maksimum radikal süpürme potansiyelini sağlayan tüm yapısal işlevlere sahip olduğu için güçlü bir antioksidan görevi görür. Mikromolar konsantrasyonların eklenmesiyle bile quercetin, hücre hatlarında H₂O₂ ile indüklenen serbest oksijen radikallerini azaltabilir. 3-glikosilasyon, karşılık gelen aglikonlarla karşılaştırıldığında antioksidatif aktiviteyi azaltır. Quercetin küçük bir molekül olmasına rağmen, kolayca oksitlenir ve bu nedenle tümörlerin büyümesine neden olabilecek pro-oksidan aktiviteye sahiptir, bu tür etkiler insan çalışmalarında henüz gözlemlenmemiştir (Dai and Mumper 2010). Quercetin, muhtemelen DNA ikincil yapısının stabilizasyonunu artırarak, yemeklik yağ dumanlarının neden olduğu DNA hasarlarını inhibe etmektedir. Öte yandan, DNA'nın quercetin çözeltileri ile uzun süreli muamelesi, pro-oksidatif etki (H₂O₂ oluşumu) yoluyla çift sarmalın kapsamlı bir şekilde bozulmasına neden olduğu tespit edildi. Quercetin'in hidrofobik çekirdeği DNA ile etkileşiminin nedeni olabilir. Ancak DNA'ya esas olarak elektrostatik etkileşimler yoluyla bağlanmaktadır. Quercetin'in genomik kararsızlığa katkıda bulunan COX-2 mRNA ve protein seviyelerinide baskıladığı bildirilmiştir. Kateşin ve epikateşin ile karşılaştırıldığında, quercetin'in daha güçlü bir COX-2 transkripsiyon baskılayıcısı olduğu görülmüştür. Bunun

nedini p300 sinyalini inhibe etmesi ve transkripsiyon faktörü 4'ü aktive etmesi gibi çoklu transaktivatörlerin bağlanmasını bloke etmesidir. Ayrıca, quercetin, iNOS mRNA ekspresyonunu etkilemeden nitrik oksit (NO) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) protein ekspresyonunun inhibisyonunu sağlar.

Quercetin, birkaç MMP'nin inhibisyonu yoluyla çoğalmayı, istilayı, göçü, metastazı ve anjiyogenezi bloke ettiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra quercetin, fare derisine topikal uygulamadan sonra papillomların çokluğunu ve karsinom insidansını önemli ölçüde azaltabilmesine rağmen, oral olarak uygulandığında, muhtemelen biyoyararlanım probleminden dolayı UVB'nin neden olduğu cilt karsinogenezini önlemediği görülmüştür. Quercetin'in karsinogenez üzerinde açıklanan etkilerinin yanı sıra, lipid peroksidasyon aktivitesinin uygun bir inhibitörü olduğu ve belirli virüslere karşı anti-enfektif ve anti-replikatif aktivite sergilediği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte düzenli diyet, listelenen birkaç kemopreventif etkiyle uyumlu yeterli miktarda quercetin sağlayamaz. Ancak quercetinle zenginleştirilmiş gıdaların veya takviyelerin alınmasıyla plazmadaki toplam konsantrasyonlarını artırmak nispeten kolaydır (Kampa et al. 2007).

3.6. Fisetin

Quercetin, myricetin ve kaempferol ile birlikte fisetin, flavonoidlerin flavonol alt grubuna aittir. Genellikle fisetin çilek, elma, hurma, üzüm, soğan ve salatalık gibi meyve ve sebzelerde bulunmaktadır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, fisetin'in apoptozu indükleyebildiğini, hücre

döngüsünü durdurabildiğini, androjen sinyalini ve tümör büyümesini inhibe edebildiğini göstermiştir. Ayrıca, fisetin insan prostat kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiler göstermektedir. Normal epitel hücreleri minimum etkilemesine rağmen kanserli hücrelerin canlılığını seçici olarak azaltmaktadır. Bu nedenle fisetin, prostat kanserine ve muhtemelen diğer kanser türlerine karşıda etkili bir ajan olma potansiyeline sahiptir (Lall et al. 2015).

3.7. Naringenin, Naringin, Hesperetin

Flavanonların çoğu yalnızca çeşitli narenciye meyvelerinde bulunmaktadır. Narenciye meyvelerinin tohumlarında ve kabuklarında daha büyük miktarlarda polifenol bulunmasına rağmen, meyvenin kendisinde ve meyve sularında da önemli miktarlarda yer almaktadır. Limon en önemli hesperidin kaynağıdır. Glikozile edilmiş naringin ise esas olarak bergamot, limon, mandalina tohumları ve limon kabuklarında bulunur, ancak bu meyvelerin sularında bulunmaz. Greyfurt suyunda bulunan birkaç flavonoid arasında, naringenin niteliksel ve niceliksel olarak ana bileşeni temsil etmektedir (Aktaş and Gür 2021).

Portakal suyu veya greyfurt suyu ile birlikte naringin takviyeli diyetin, tümör gelişimini önemli ölçüde geciktirdiği ve farelerde meme yağ yastığı tümörlerinin insidansını %50'den fazla azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca naringin, Sprague Dawley sıçanlarında 7,12-dimetilbenzantrazen kaynaklı meme tümörlerinin *in vivo* gelişimini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra naringin, kolesterolden zengin diyetle beslenen tavşanlarda süperoksit dismutaz ve katalaz

aktivitelerini artırır. Aynı zamanda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazın gen ekspresyonlarını yukarı doğru düzenleyerek antioksidan kapasitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Bilgiç and Aktaş 2022). Naringin, H_2O_2 'nin neden olduğu sitotoksisteyi ve apoptozu bloke eder ve böylece normal hücreleri oksidatif stresten korur, ancak tümörijenik hücrelerde apoptoz, kanseri baskılamamanın anahtar mekanizmasıdır (Tripoli et al. 2007).

Naringenin, farelerde akciğer metastazlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda TGF'yi aşağı regüle ederek ve düzenleyici T hücrelerini azaltarak immüno-supresif ortamı iyileştirerek hayatta kalmalarını artırmaktadır. Naringin meme karsinogenezinde inhibe edebilir. Hayvan çalışmalarında naringin daha düşük kilo artışına yol açarak kanserojeniz üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, naringenin insan prostat kanseri hücrelerinde oksidatif hasarın ardından DNA onarımını uyarır ve belirli kolon kanseri hücre dizilerinin çoğalmasını engeller. Narenciye flavonoidleri hesperetin ve hesperedin, çok düşük konsantrasyonlarda (1 mM) bile malign transformasyonu neredeyse tamamen (%98) inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Bu bağlamda malignitenin en güçlü inhibitörleri arasında olduğu söylenebilir. Quercetin ve rutin aynı dozda karsinojenizi sırasıyla %50 ve %30 oranında inhibe ettiği rapor edilmiştir. Hesperetin, quercetin ile karşılaştırıldığında, bazı virüslere karşı sadece anti-replikatif aktivite gösterdiği ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada ise hesperidin ve naringinden oluşan birkaç narenciye flavanon glikoziti ve günlük 45 mg/kg dozunda uygulanan aglikonları, sıçan granülom kese modelinde

anti-inflamatuar etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Portakal ve greyfurt suyu ile beslenen fare gruplarında en az lenf nodu metastazı ve akciğer metastazı bulunurken, bunu naringin, hesperidin veya naringenin verilen gruplar takip ettiği gösterilmiştir (Manthey et al. 2001).

3.8. İzoflavonlar

İzoflavonlar, flavonoid sınıfının doğal olarak oluşan fitokimyasallarıdır. Ayrıca bunlar östrojen benzeri etkileri nedeniyle fitoöstrojenler olarak adlandırılmıştır. İzoflavonların en yaygın kaynağı baklagiller, daha spesifik olarak soya ürünleridir. Asya'da, fermente edilmiş soya ezmesi ve fermente edilmemiş tofu, soya unu ve soya gıdaları diyetinde bol miktarda bulunur. Ayrıca Asyada, günlük izoflavon tüketimi nispeten yüksektir. Batı dünyasında ise soya izoflavonları ve proteinlerinin kaynağı, dolgu maddeleri ve çeşitli diyet takviyeleri olarak fırınlanmış ürünlerdir. Östrojen reseptörüne bağlanmak için, birkaç istisna dışında fitoöstrojenlerin belirgin bir özelliği fenolik halkayı temsil etmeleridir. Fenolik halkalı fitoöstrojenler, östrojen agonistleri veya östrojen antagonistleri olarak daha yüksek konsantrasyonlarda hareket edebilirler. Soya fasulyesinde ağırlıklı olarak konjuge glikozitler şeklinde bulunan ana izoflavonlar genistein ve daidzeindir (yaklaşık 1 mg/g kuru soya fasulyesi). İnsanlarda, soya gıdası alımından kaynaklanan plazma veya serum genistein seviyeleri yaklaşık 1 µM'den ila 5 µM arasında değişir (Aktaş 2021).

Tüm polifenoller arasında izoflavonlar, insanlarda en iyi emilenlerdir. Biyoyararlanımları ağırlıklı olarak bağırsak mikroflora aktivitesine bağlıdır. Bu nedenle, izoflavon emilimi ve faydalı etkileri bireyler

arasında önemli ölçüde değişebilir. Örneğin enjekte edilen genistein'in, ağızdan tüketilen genistein'e göre nakledilen tümörleri önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda genistein'in sistemik biyoyararlanımı daidzein'e göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda daidzin (glikozit) enjeksiyonundan sonra equol üretiminin daidzein (aglikon) enjeksiyonuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu görüldü. Birçok *in vitro* çalışmada ve hayvan modellerinde daidzein equol'ün bakteriyel izoflavandiol metabolitinin, öncül daidzeinden daha östrojenik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda soya proteinlerine verilen maksimum klinik yanıtın equol'e bağlı olduğu rapor edilmiştir (Su 2008).

Hayvan çalışmaları sonucu, soya/izoflavonların yararlı ve zararlı biyolojik etkilerine dair veriler elde edilmiştir. Diğer taraftan fayda veya zarar üretmek için gereken doz, uygulama zamanlaması ve izoflavonların türü yeterli düzeyde bilinmemektedir. Soya ve ilişkili izoflavonların faydalı etkileri arasında antioksidan, anti-tümör ve anti-lipojenik aktiviteler bulunmaktadır. Genistein, enzimatik ve enzimatik olmayan sistemlerden üretilen süperoksit ve peroksinitrit radikallerinin etkili bir temizleyicisidir. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda genistein'in tek başına veya kombinasyon halinde serbest oksijen radikallerinin ve reaktif nitrojen türlerinin neden olduğu DNA hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya konulmuştur. Yüksek bazal kolesterole sahip bireylerde yapılan çalışmalarda aktif bileşenleri genistein ve daidzein içeren günde 47 g soya fasulyesi proteini tüketmenin; toplam kolesterol,

düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliseritleri yaklaşık %10 oranında azalttığı ortaya çıkarılmıştır. Bazı araştırmalarda ise normal kolesterolü olan kadınlarda bu aktivitenin gözlenmediği, bu nedenle eylemin koşullara bağlı olduğu ortaya konulmuştur (Aktaş and Sevimli 2020).

Soya fitoöstrojenleri; esas olarak izoflavonlar aracılığıyla arterioskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklara ve osteoporozla karşı çeşitli faydalı etkiler göstermektedir. Aynı zamanda orta düzeyde kan basıncını düşürücü etkilerde sahip olduğu bilinmektedir. Bir dizi epidemiyolojik çalışmadan elde edilen veriler neticesinde diyet soya tüketimi ile belirli kanser türlerinin riskleri arasında ters bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan araştırmalarda soya fasulyesi, kanıtlanmış antikanser aktiviteleri olan bir dizi bileşen içermesine rağmen, genistein'in en önemli ajan olduğu kanıtlanmıştır. Aynı zamanda genistein'in göğüs, prostat, akciğer, kolon, melanom, yumurtalık, sarkom, karaciğer, mide, ağız, pankreas ve beyin kanseri hücre hatlarına karşı güçlü anti-invaziv ve anti-metastatik aktiviteler sergilediği ortaya konulmuştur (Jiang and Liu 2011). Ayrıca genistein; soya fasulyesi ve soya fasulyesi ürünleri tarafından meme tümörüne karşı inhibitör etkiler göstermektedir. Meme, prostat ve göğüs kanserinin genistein tarafından inhibisyonu, muhtemelen östrojenik aktivitenin modülasyonundan kaynaklanmaktadır. Genistein, kısmen EGF ve HER2/Neu reseptörlerinin ekspresyonunun aşağı regülasyonu, Akt aktivitesinin inhibisyonu ve Akt aracılı NF- κ B aktivasyonu nedeniyle LNCaP (insan prostat adenokarsinomu) hücrelerinin büyümesini inhibe eder ve

apoptozunu artırır. Bunun yanı sıra genistein, nakledilen murin mesane kanserinin hacmini azaltır, anjiyogenezi azaltır ve muhtemelen G₂/M hücre döngüsü durması yoluyla apoptozu artırır. Benzer çalışmalarda ise genistein'in meme epitelinin proliferasyonunu ve invaziv olmayan adenokarsinom çeşitliliğini arttırdığı, invaziv adenokarsinom çeşitliliği üzerinde ise hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca 1 g/kg genistein içeren bir diyet, meme adenomlarının ilerlemesini artırdığı rapor edilmiştir. Buna göre, yüksek dozların olası östrojenik aktivitesi nedeniyle insanlarda kemopreventif ajanlar olarak izoflavon uygulamaları, özellikle menopoz öncesi kadınlarda ve bebeklerde bir endişe kaynağı olarak görülmektedir (Yang et al. 2001).

In vitro çalışmalarda genistein'in DNMT inhibisyonu yoluyla DNA demetilasyonunu indüklediği gösterilse de, hayvan çalışmalarında tedaviyi takiben bunun aksine DNA metilasyonunu arttığı gösterilmiştir. Farelere soya izoflavonları (genistein ve daidzein) içeren bir diyetle beslenen dişi yavrularda cinsel olgunlaşmanın ilerlediği ve bazılarında ise hipermetilasyonun indüklenmesi yoluyla dokuya özgü metillenmiş genlerin DNA metilasyon modellerindeki normal cinsiyet farklılıklarının baskılandığı tespit edilmiştir. Ayrıca genistein metilasyonun modifikasyonuna ek olarak, histon değiştirici aktiviteye ve miRNA ekspresyonunun düzenlenmesi gibi başka epigenetik aktivitelere sahiptir. Dolayısıyla bu durum epitelyal-mezenkimal geçiş fenotipinin tersine çevrilmesine ve metastazın önlenmesine yol açtığı için pankreas kanserinde yeni tedaviler tasarlamada potansiyel

olarak önemlidir. Bazı klinik deneylerde de soya izoflavonlarının prostat kanserli hastalarda fayda sağladığı rapor edilmiştir.

Genistein'in, COX-2 promotör aktivitesini etkili bir şekilde baskıladığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda belirli sitokinlerin üretiminin ve eikosanoid biyosentezinin güçlü inhibisyonu, genistein'in kanserin ilerleyiş aşamalarında yaygın olarak yer alan inflamatuvar yanıtları modüle ettiğini düşündürmektedir (Khan et al. 2008).

KAYNAKÇA

- Adams, L. S., Kanaya, N., Phung, S., Liu, Z., Chen, S. (2011). Whole blueberry powder modulates the growth and metastasis of MDA-MB-231 triple negative breast tumors in nude mice. *J Nutr*, 141, 1805-1812.
- Aktaş, İ. (2020). İlk ve acil yardım programı için hastane öncesi ilaçlar, Ankara: İksadyayınevi.
- Aktaş, İ. (2021). Omega yağ asitlerinin insan sağlığı açısından önemi, Ankara: İksadyayınevi.
- Aktaş, I., Gür, F. M. (2021). The effects of thymoquinone and β -aminoisobutyric acid on brain tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Veterinary and Animal Research*, 4(1), 01-06.
- Aktaş, I., Sevimli, M. (2020). Protective effects of silymarin on brain injury in rats. *Van Vet J*, 31(2), 87-92.
- Biesaga, M. (2011). Influence of extraction methods on stability of flavonoids. *J Chromatogr A*, 1218, 2505-2512.
- Bilgiç, S., Aktaş, İ. (2022). Investigation of protective effects of misoprostol against paclitaxel-induced ovarian damage in rats. *Annals of Medical Research*, 29(3), 233-239.
- Bilgic, S., Korkmaz, D. T., Azirak, S., Güvenc, A. N., Kocaman, N., Ozer, M. K. (2017). The protective effect of thymoquinone over

olanzapine-induced side effects in liver, and metabolic side effects. *Bratisl Med J*, 118(10), 618-625.

Bilgic, S., Korkmaz, D. T., Azirak, S., Güvenc, A. N., Kocaman, N., Ozer, M. K. (2018). Olanzapine-induced renal damages and metabolic side effects: the protective effects of thymoquinone. *Annals of Medical Research*, 25(1), 0070-0075.

Bilgic, S., Ozgocmen, M., Ozer, M. K., Asci, H. (2020). Misoprostol ameliorates doxorubicin induced cardiac damage by decreasing oxidative stress and apoptosis in rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 95(7), 514-521.

Dai, J., Mumper, J. R. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15, 7313-7352.

Duthie, G. G., Duthie, S. J., Kyle, J. A. M. (2000). Plant polyphenols in cancer and heart disease: Implications as nutritional antioxidants. *Nutr Res Rev*, 13, 79-106.

Fantini, M., Benvenuto, M., Masuelli, L., Frajese, G. V., Tresoldi, I., Modesti, A., Bei, R. (2015). In Vitro and in Vivo Antitumoral Effects of Combinations of Polyphenols, or Polyphenols and Anticancer Drugs: Perspectives on Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*, 16, 9236-9282.

Gun, A., Ozer, M. K., Bilgic, S., Kocaman, N., Ozan, G. (2016). Effect of caffeic acid phenethyl ester on vascular damage caused

by consumption of high fructose corn syrup in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3419479.

Guo, W., Wise, M. L., Collins, F. W., Meydani, M. (2008). Avenanthramides, polyphenols from oats, inhibit IL-1-induced NF- κ B activation in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 44, 415-429.

Hendric, A. B. (2006). Flavonoid-membrane interactions: Possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta Pharmacol Sin*, 27, 27-40.

Huang, Q., Yu, H., Ru, Q. (2010). Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology. *J Food Sci*, 75, 50-57.

Jiang, Y. L., Liu, Z. P. (2011). Natural products as anti-invasive and anti-metastatic agents. *Curr Med Chem*, 18, 808-829.

Kampa, M., Nifli, A. P., Notas, G., Castanas, E. (2007). Polyphenols and cancer cell growth. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 159, 79-113.

Kawai, K., Tsuno, N.H., Kitayama, J., Sunami, E., Takahashi, K., Nagawa, H. (2011). Catechin inhibits adhesion and migration of peripheral blood B cells by blocking CD11b. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*, 33, 391-397.

Kawanishi, S., Oikawa, S., Murata, M. (2005). Evaluation for safety of antioxidant chemopreventive agents. *Antioxid Redox Signal*, 7, 1728-1739.

- Khan, N., Afaw, F., Mukhtar, H. (2008). Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxid Redox Signal*, 10.
- Korkmaz, D. T., Bilgic, S., Azirak, S., Güvenc, A. N., Kocaman, N., Ozer, M. K. (2018). The protective effect of resveratrol against risperidone-induced brain damage and metabolic side effects. *Cukurova Medical Journal*, 43, 108-123.
- Korkmaz, D. T., Azirak, S., Bilgic, S., Bayram, D., Ozer, M. K. (2021). Thymoquinone reduced RIPK1-dependent apoptosis caused by valproic acid in rat brain. *Annals of Medical Research* 28(11), 2005-11.
- Lall, R. K., Syed, D. N., Adhami, V. M., Khan, M. I., Mukhtar, H. (2015). Dietary polyphenols in prevention and treatment of prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 16, 3350-3376.
- Lamartiniere, C. A., Cotroneo, M. S., Fritz, W. A., Wang, J., Mentor-Marcel, R., Elgavish, A. (2002). Genistein chemoprevention: Timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr*, 132, 552-558.
- Li, Y., Rahman, S. U., Huang, Y., Zhang, Y., Ming, P., Zhu, L., Chu, X., Li, J., Feng, S., Wang, X. (2020). Green tea polyphenols decrease weight gain, ameliorate alteration of gut microbiota, and mitigate intestinal inflammation in canines with high-fat-diet-induced obesity. *J Nutr Biochem*, 78, 108324.

- Link, A., Balaguer, F., Goel, A. (2010). Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: Promising role for epigenetics. *Biochem Pharmacol*, 80, 1771-1792.
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A. Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*, 81, 230-242.
- Manthey, J. A., Guthrie, N., Grohmann, K. (2001). Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem*, 8, 135-153.
- Mocanu, M. M., Nagy, P., Szöllösi, J. (2015). Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols. *Molecules*, 20, 22578-22620.
- Ozer, M. K., Bilgic, S, Armagan, I., Savran, M. (2020). Thymoquinone protection from amikacin induced renal injury in rats. *Biotechnic & Histochemistry*, 129-136.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 45, 287-306.
- Su, Y. (2008). Molecular regulation of breast cancer susceptibility by dietary factors. Ph.D. Thesis, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA.

- Tripoli, E., La Guardia, M., Giammanco, S., di Majo, D., Giammanco, M. (2007). Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chem*, 104, 466-479.
- Tsao, R. (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*, 2, 1231-1246.
- Williamson, G., Barron, D., Shimoi, K., Terao, J. (2005). In vitro biological properties of flavonoid conjugates found in vivo. *Free Radic Res*, 39, 457-469.
- Yang, C. S., Landau, J. M., Huang, M. T., Newmark, H. L. (2001). Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr*, 21, 381-406.
- Youn, H. S., Lee, J. Y., Fitzgerald, K. A., Young, H. A., Akira, S., Hwang, D. H. (2005). Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by resveratrol: Molecular targets are TBK1 and RIP1 in TRIF complex. *J Immunol*, 175, 3339-3346.
- Zhou, B., Wu, L. M., Yang, L., Liu, Z. L. (2005). Evidence for alpha-tocopherol regeneration reaction of green tea polyphenols in SDS micelles. *Free Radic Biol Med*, 38, 78-84.



ISBN: 978-625-8246-89-6