



Fonksiyonel Besinlerden Polifenollerin Sağlıkta Önemi

The Importance of Polyphenols as Functional Food in Health

AYŞE GÜNEŞ BAYIR¹, AYŞE NUR AKSOY¹, ABDURRAHİM KOÇYİĞİT²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Polifenoller beslenmemizde önemli yeri olan, bitkiler tarafından üretilen fonksiyonel besinlerdir. Kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı kendi içlerinde ana sınıflandırmaya tabi tutulmaktadır. Polifenollerin başlıca grupları; flavanoidler, lignanlar, stilbenler ve fenolik asitler olarak belirtilmektedir. Sağlığa olan çeşitli etkileri birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmektedir. En önemli biyolojik aktiviteleri, antioksidan etkileri olmakla birlikte; fazla alındığında pro-oksidan karakter kazanabilirler. Vücudun dış etkenlere karşı korunmasında ve çeşitli hastalıkların bir getirisi olarak oluşan serbest oksijen radikallerin temizlenmesinde polifenollerin önemli etkileri bulunmaktadır. Polifenoller üstelik çeşitli spesifik hastalıklardan korunmada, hastalıkların ilerleyişini durdurmada çeşitli mekanizmalarla etki göstermektedir. Bu derleme ile polifenollerin antioksidan, pro-oksidan, sitotoksik, antienflamatuvar, antihipertansif ve antidiyabetik etkileri çeşitli *in vitro*, *in vivo*, deneysel hayvan ve klinik çalışmalarından elde edilen bulgular ışığında ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Polifenoller, fonksiyonel besin, antioksidan, pro-oksidan, biyolojik aktiviteler

ABSTRACT

Polyphenols which are produced by plants are very important functional foods in our nutrition. Because of their diverse chemical structures, they are subject to main classification among them. The main groups of polyphenols are; flavanoids, lignans, stilbenes and phenolic acids. At the present time, the health effects of them have been investigated in several *in vivo* and *in vitro* studies. In addition to their antioxidant effects, they are known to have a pro-oxidant character. Polyphenols have important effects in protecting the body against external factors and the cleansing of reactive oxygen species which occur as a consequence of some diseases. Furthermore, polyphenols have effects on protection from specific diseases and stop their progression with certain mechanisms. In this review, various effects of polyphenols including antioxidant, pro-oxidant, cytotoxic, anti-inflammatory, antihypertensive, anti-diabetic are discussed which obtained from *in vitro*, *in vivo* experimental animal and clinical investigations.

Keywords: Polyphenols, functional food, antioxidant, pro-oxidant, biological activities

Giriş

Beslenmemizde yer alan bitkisel kaynaklı besinler bitkiler tarafından üretilen primer ve sekonder maddelerden oluşmaktadır. Bitkiler büyümeleri ve canlılıklarını sürdürebilmeleri için karbonhidratlar, proteinler ve yağlar gibi primer metabolitler yanında tüm canlılarda bulunmayan terpenler, saponinler,

glikozitler ve polifenolik bileşikler gibi sekonder metabolitleri de sentezlemektedir (1). Sekonder metabolitlerin çoğunu polifenoller oluşturmaktadır. Polifenoller çiçek veren bitkilerin bütün vejetatif organları, meyveleri ve çiçeklerinde bulunan komponentlerin büyük kısımlarını oluşturan bir gruptur. Bitkiler, kendilerini korumak ve diğer bitkilerle etkileşmek için sekonder metabolit

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe GÜNEŞ BAYIR, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 531 503 71 86 E-posta: agunes@bezmialem.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9993-7850

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2018
Kabul Tarihi/Accepted: 25.06.2018

Atıf: Güneş Bayır A, Aksoy AN, Koçyiğit A. Fonksiyonel Besinlerden Polifenollerin Sağlıkta Önemi. Bezmialem Science 2019;7(2):157-63.

©Telif Hakkı 2019 Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Bezmialem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

olarak polifenoller üretilmektedir. Ayrıca bitkilerde acı ve buruk bir tat oluşmasında polifenollerin de etkisi bulunmaktadır.

Polifenollerin Kimyasal Yapısı ve Sınıflandırılması

Polifenoller içerisindeki diğer bileşenlere ek olarak en az bir aromatik halka ve bir ya da birden fazla hidroksil grubu içermektedir (2). Kimyasal yapılarına göre başlıca şu şekilde sınıflandırılmaktadır: Flavanoid, Lignan, Stilben, Fenolik Asitler. Polifenollerin ana sınıflandırması Şekil 1'de gösterilmektedir.

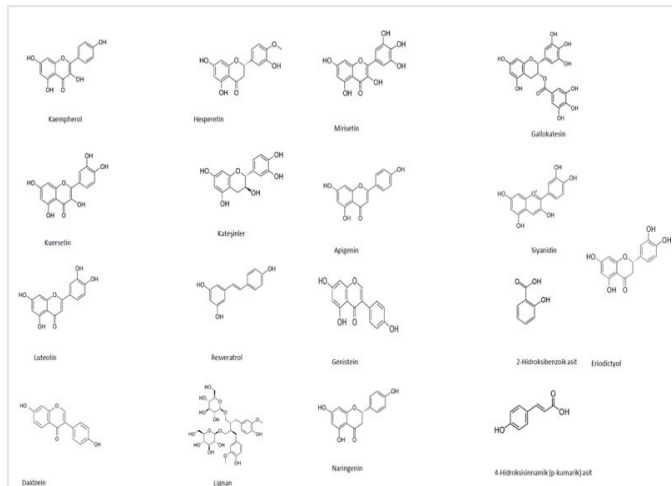
Flavonoidler

Tüm flavonoid türleri, şikimik asit ve asetat-malonat yollarının birlikte biyosentezi sonucunda oluşmaktadır (3). Flavonoid alt türleri: a) Flavonol, b) Flavanol, c) İsaflavon, d) Flavon, e) Flavanon, f) Antosiyanin (4).

a)Flavonollerin en zengin kaynakları soğan (yaş ağırlıkta 1.2 g/kg), brokoli, pırasa ve yaban mersinidir. Çay ve kırmızı şarap yaklaşık 45 mg/L flavonoid içermektedir. Genellikle bu bileşenler glukoz ve ramnoz ile glikozillenmiş halde bulunur. Meyvelerin içeriğinde 5 ila 10 çeşit flavonol glikozidi bulunmaktadır. Flavonollerin bitkilerdeki biyosentezi için güneş ışığına maruziyet gerekmektedir. Marul ve lahan gibi yapraklı sebzelerin dıştaki daha yeşilimsi yapraklarında içteki açık renkli yapraklarına göre 10 kat daha fazla flavonol glikozidi bulunmaktadır (4).

b)Flavanollerin monomer yapıda kateşin ve polimer yapıda proantosiyonidin olmak üzere iki formu vardır. Kateşinler çoğu meyve türlerinde bulunmaktadır. En zengin kaynakları yeşil çay, kakao ve kırmızı şaraptır. Bununla birlikte, siyah çay fermentasyon sırasında oksidasyona uğradığı için yeşil çaydan daha az monomer formda flavanol içerir ancak polimer formda polifenoller olan theaflavin ve thearubiginde zengindir (4).

c)İsoflavonlar östrojen ile kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir ve en çok soya ürünlerinde bulunmaktadır. Vücutta östrojen reseptörlerine bağlandığı için fitoöstrojen sınıflandırmasına girmektedir. Genellikle 3 ana molekül içermektedir: Genistein, daidzein ve glisitein (4).



Şekil 1. Polifenollerin genel sınıflandırılması

d)Flavonların günümüzde belirlenebilmiş en bol bulunduğu besinler; kuru çay yaprakları (özellikle papatya), maydanoz, kereviz ve hindibadır (5).

e)Flavanonlar; en yüksek konsantrasyonda turuncgillerde bulunmaktadır. En önemli flavanon aglikonları; hesperetin, naringenin ve eridictiyoldur. Portakalda (Citrus sinensis) majör flavanon glikozidleri hesperedin ve naringenin bir türevi olan narirutin bulunur (6).

f)Antosiyaninler; patlıcan, kırmızı yemişler, kiraz, çilek ve siyah üzümde bulunmaktadır (4). Antosiyaninler bitkilere kırmızı, mor ve morumsu pembe rengini veren baskın pigmentlerdir. Çiçeklerdeki pigmentasyon, çiçeğin içeriğindeki antosiyanin türüne ve miktarına göre belirlenmektedir (7). Polonya'da yetişen lingonberry (Vaccinium vitis-idaea) ile yaban mersini (Vaccinium myrtillus L.) içerdikleri fenolik maddeler bakımından karşılaştırıldığında yaban mersini daha fazla antioksidan aktivite göstermiştir. Yaban mersininde daha yüksek bulunan antosiyanin içeriğinin, radikal temizleyici etkisine ve antioksidan aktivitesine daha fazla katkı sağladığı görülmüştür (8).

Lignanlar

Keten tohumu sekoisolaricresinol diglikozid (SDG) denilen lignandan en zengin kaynaktır. Keten tohumundan izole edilen lignan kompleksi %34-38 SDG, %15-21 sinamik asit glukozidi ve %9,6-11 oranında hidroksimetil glutarik asit içerir. İnsan vücuduna alındığında anaerobik barsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilip enterolakton ve enterodiol adı verilen lignanlara çevrilmektedir (9).

Stilbenler

Stilben alt türlerinde en bilineni resveratrol'dür. Üzüm, kırmızı şarap ve bazı orman meyvelerinde bulunmaktadır. Günlük diyetle çok az miktarda alındığı için vücutta kullanımı oldukça sınırlıdır. Ancak son dönemlerde resveratrolün vücutta biyoyararlılığını artırmak ve çeşitli fonksiyonlarını anlamak için birçok çalışma yapılmaktadır. Antikanserijen etki sağladığı ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde dikkat çeken özellikleri olduğu bilinmektedir (10).

Fenolik Asitler

Fenolik asitler benzoik asit ve türevleri ve sinamik asit ve türevleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

a)Benzoik asit ve türevleri: Hidroksibenzoik asidin bitkilerdeki konsantrasyonu genellikle çok azdır ancak bazı kırmızı meyvelerde, soğanda, karahindiba belirli bir miktarda bulunmaktadır (4).

b)Sinamik asit analogları: Kafeik asit, ferulik asit ve p-kumarik asittir. Vişnedeki majör fenolik madde olan hidroksisinnamat, vişnenin dış zarında en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (11).

Polifenollerin biyoaktiviteleri

Polifenolik bileşenlerin birçok biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir. Geniş bir yelpazede biyolojik aktiviteleri olan polifenollerin en bilinen ve dikkat çeken özellikleri antioksidan ve

pro-oksidan karakterde olmalarıdır (12). Şekil 2’de polifenollerin biyolojik aktiviteleri gösterilmektedir. Kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar ile kanser gibi kronik hastalıkları önlemedeki ve/veya tedavideki muhtemel rolü polifenoller son derece önemli kılmaktadır (13).

Antioksidan Aktivite

Reaktif oksijen türleri (ROS) dış orbitallerinde bir çift oluşturmamış elektron içeren, stabil olmayan yüksek enerjili oksijen atomu ile karakterizedir (14). ROS başlıca; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^-) bileşikleridir. Çoğu aerobik organizmada ROS üretimi gerçekleşmektedir. Çevremizdeki UV ışınları, radyasyon, sigara dumanı, yaşlanma ve patojen istilası ROS oluşumunu arttıran etmenlerdir (15,16). ROS’un vücuttaki düşük dozları hücre sinyal iletiminde rol oynamaktadır. Ancak fazla miktardaki ROS bazı zararlı etkilere neden olmaktadır. Örneğin; oksidatif stresin meydana gelmesi ROS üretimi ve metabolizması arasındaki dengesizliğin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak oksidatif stresin gelişmesi ve hücreyi etkilemesi genel olarak organizmanın redoks durumunun dinamik dengesini koruma kapasitesine bağlı olmaktadır (16). ROS biriktikçe hücre ve dokuların işlevlerinin bozulmasına ve kanser, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (17,18). ROS üretimi hayvanlarda olduğu gibi bitkilerde de gerçekleşmektedir. Bitkiler kendilerini patojenlere ve dış strese karşı korumak için ROS üretmektedir. Bitki ve hayvanlar ROS’a cevap vermekte benzer sistemleri kullanır (19). İnsan vücudu ROS’un etkilerini minimuma indirmek için endojen antioksidanlar yanında eksojen antioksidanlara da ihtiyaç duyar. Bu bakımdan antioksidan aktivite gösteren polifenoller insan sağlığı açısından son derece önemlidir (15). Polifenoller antioksidan etki göstererek hücre ve dokuları oksidatif hasara karşı korumaktadır. Bu etkiler; radikalleri temizlemek, DNA’yı oksidatif hasara ve LDL’yi peroksidasyona karşı korumaktır (12).

Lamiaceae familyasına ait bitkilerin esansiyel yağlarında bulunan karvakrol adlı fenolik terpenlerin düşük dozları, antioksidan aktivitelerinden dolayı oksidatif strese bağlı kanser gibi

hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (20).

Kanser tedavisinde kullanılan cisplatin (CP) adlı ilaç; karaciğer, böbrek ve genler üzerinde toksik etkilere sahiptir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada naringeninden elde edilen naringenin-oksim (NOX) maddesi ile ilk olarak tedavi edilen ve sonrasında Cp enjekte edilen sıçanlarda bu maddenin antioksidan etki göstererek oksidatif stres ve DNA hasarını azalttığı gösterilmiştir (21).

Pro-oksidan Aktivite

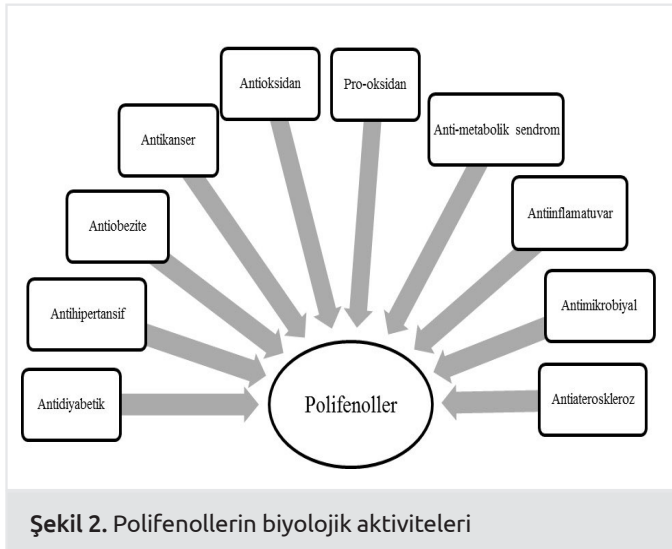
Polifenoller genellikle antioksidan yapılarıyla bilinmektedir. Bununla birlikte, bazı polifenolik bileşiklerin yüksek dozlarının DNA hasarı, apoptozis ve hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. (12,20). Serbest radikaller hücredeki DNA, lipid ve proteinlere zarar vermektedir. Bazı bitki polifenollerinin serbest radikalleri temizlemesi esnasında oluşan fenoksil radikaller, protein ve lipitleri okside eder ve dolayısıyla pro-oksidan aktivite göstermiş olur. Örneğin flavonoidler ve tannik asit, bakır (II) varlığında Fenton Reaksiyonu sonucu hidroksil radikali oluşumuna yol açtığı için DNA bozulmasına sebep olmaktadır (12,22). Ayrıca bazı flavonoidler bir serbest radikal olan NO (nitrik oksit) varlığında pro-oksidan aktivite gösterip DNA hasarına neden olabilir (12,23). Çay polifenollerini antioksidan olarak bilinmesine rağmen bu komponentlerin pro-oksidan aktivitelerinin de olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Yüksek doz çay polifenollerini hepatositlerde pro-oksidan aktivite gösterip toksisiteye sebep olmaktadır (24). Polifenollerin yüksek dozları apoptozisi başlatan etkileri sonucu olarak karsinogenezi inhibe edebilir. Karvakrol ve çay polifenollerinin doza bağımlı olarak kanser hücrelerinde ROS üretimi arttırmaları pro-oksidan aktivitenin varlığına işaretir (16,20). Bu nedenle antioksidanların tedavideki dozu son derece önemlidir.

Antikanser Etkisi

Hücrede normal seviyedeki antioksidan savunma sistemi çoğu zaman endojen veya eksojen kaynaklı serbest radikalleri etkisiz hale getirmede yeterli olmadığından, eksojen kaynaklı antioksidanlara ihtiyaç duyulmaktadır (25).

Polifenoller genel olarak bazı kanser türlerine karşı koruyucu, tümörlerin sayısını ve büyümesini inhibe edici etki gösterirken diğer yandan kanser hücrelerinde sitotoksik ve apoptozu uyarıcı ve çeşitli enzimlerin aktivitelerini başlatıcı etkiler de gösterir (25). Polifenolik bileşiklerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri pro-oksidan aktiviteleri ile ilişkili bulunmuştur. Pro-oksidan aktivite, polifenolik bileşiğin dozu, moleküler yapısı, ortamın oksidatif durumu, serbest demir ve bakır varlığı ile ilgilidir.

In vitro bir çalışmaya göre; meme kanseri hücreleri üzerinde çalışılan beş flavonoid türü arasında bakır iyonu varlığında en yüksek sitotoksik etkiyi gösteren mirisetindir. Bu durum, polifenollerin kimyasal yapılarının çeşitli olduğunu ve kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerinin birbirlerinden farklı olduğunu göstermektedir (22).



Üzüm çekirdeği ve kabuğu ekstraktının insan epidermoid karsinoma hücreleri üzerindeki etkisinin *in vitro* olarak incelendiği bir çalışmada; üzüm çekirdeği ve kabuğunun içeriğinde bol bulunan polifenollerin etkisi araştırılmıştır. Sonuçlara göre üzüm çekirdeği ve kabuğu deri kanser hücrelerinde apoptozu uyarıp çeşitli morfolojik değişikliklere sebep olmuştur. Bu nedenle üzümün içeriğindeki alkaloidler, flavonoidler, saponinler ve tanninler terapötik açıdan öneme sahiptir (25). Baharat olarak uzun yıllardır kullanılagelen zerdeçalda bulunan ana aktif komponent olan kurkumin, antikanser ve antienflamatuvar özellikleriyle öne çıkan bir pigment ve aynı zamanda bir fenoldür. Kurkumin bazı kanser türlerinde tümör hücrelerinin bölünmesini inhibe etmekte ve kanser hücrelerinin ölüm hızını arttırmaktadır. Örneğin, kurkumin üzerinde yapılan klinik deneylerde, kurkuminin göğüs, pankreas ve mide kanserleri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (26). Çay ve çay polifenollerini birçok organ üzerinde kansere karşı koruyucu ve terapötik etki göstermektedir. Değişik hayvan karsinogenez modellerinde çay polifenollerin potansiyel antioksidatif etkisi gözlemlenmiştir. Bu modellerde polifenoller çeşitli detoksifiye edici glutatyon S-transferaz, superoksit dismutaz gibi enzimleri aktive ederek karsinogenik aktiviteyi inhibe etmekte ve kanser başlangıcını önlemektedir. *In vivo* deneylerden elde edilen sonuçlara göre; çay ve çay polifenollerini antioksidan olmanın yanı sıra tümör başlatan kök hücrelerinin koloniyal üremesini de inhibe etmektedir. Böylece tedavi sürecinde karsinogenezin erken displastik evreye olan ilerleyişini kısıtlamaktadır (27).

Anti-ateroskleroz Etkisi

Çeşitli bitkisel besinlerden alınan polifenoller değişik mekanizmalarla (LDL'nin oksidasyonunu engelleyici, HDL'yi artırıcı, LDL ve trigliseritleri azaltıcı) kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etki göstermektedir. Üzerlerinde en çok çalışılan ve anti-aterosklerotik etkilere sahip bitkisel besinler; sızma zeytinyağı, bitter çikolata, siyah ve yeşil çay, orman meyveleri, turuncgiller ve üzumdür (28). Lipofilik yapılardan meydana gelen LDL, okside olduğunda ateroskleroza sebep olan nedenlerden biri olmaktadır. Bazı polifenollerin LDL'yi oksidasyondan koruduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4). Zeytinyağı polifenollerini LDL'yi oksidasyondan koruduğu gibi buna sebep olan gen ekspresyonunun da down regülasyonuna katkıda bulunmaktadır (29). Yapılan çeşitli hücre kültürü çalışmaları, hayvan ve insan deneylerinde resveratrol (30) ve tannik asitin (31) endotel disfonksiyonu iyileştirerek anti-ateroskleroz etkiyi sağladıkları bildirilmiştir.

Anti-metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; dislipidemi, yüksek tansiyon, kan şekeri regülasyonunda bozukluk ve abdominal obezite gibi kardiyometabolik faktörlerin kümelenmesiyle oluşan bir durumdur (32). Polifenollerin metabolik sendrom üzerindeki muhtemel etki mekanizması ise bu faktörleri iyileştirmektir.

Polonyalı yetişkinlerle yapılan bir çalışmada bireylerin günlük polifenol alımı ve metabolik sendrom prevalansı arasındaki ilişkiye bakılmıştır (33). Diyetle alınan polifenol miktarları yaşa, alınan toplam enerji miktarına ve cinsiyete göre gruplandırıldığında

anlamli sonuçlara ulaşılmıştır. Beden kitle indeksi (BKİ) , bel çevresi (BÇ), kan basıncı ve trigliserit seviyeleri polifenollerini fazla alan bireylerde anlamli olarak daha düşük bulunurken lineer bağıntı sadece bel çevresi ve BKİ arasında bulunmuştur. Kadınlarda yüksek polifenol alımı; BÇ, kan basıncı, yüksek LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile negatif ilişkili bulunurken her iki cinsiyette yüksek polifenol alımı ve açlık plazma glukozu arasında negatif ilişki bulunmuştur. Metabolik sendrom ile anlamli ilişki gösteren polifenoller fenolik asit ve stilben olarak bulunmuştur. Lignan ve stilbenlerin BÇ ile fenolik asitlerin kan basıncı ve trigliserit ile flavonoidlerin ise açlık plazma glukozu ile bağlantılı olduğu görülmüştür (33).

Basu ve ark. (34) yaptığı randomize kontrollü bir klinik çalışmada obez ve metabolik sendromlu 35 birey, yaşa ve cinsiyete bakılarak 3 kişilik gruplara ayrılmıştır. Gruptaki kişilere 8 hafta boyunca su (4 bardak/gün), yeşil çay (4 bardak/gün) ve yeşil çay ekstraktı (2 kapsül/gün) rastgele olarak seçilerek verilmiştir. İkili karşılaştırmalara göre yeşil çay ve yeşil çay ekstraktı alan kişilerde kontrol grubuna göre kilo kaybı ve vücut yağ kitlesinde azalma görülmüştür (34).

Kurkuminin metabolik sendromda görülen yağ disfonksiyonuna bağlı olarak gelişebilen yağlı karaciğer hastalığı üzerinde önemli derecede koruyucu etkileri bulunmaktadır. Metabolik sendromlu 100 hastada yapılan prospektif kohort çalışmasında hastalara bir yıl boyunca günde 400 mg kurkumin verilmiştir. Çalışmanın sonunda karaciğerdeki morfolojik değişiklikler ultrasonla görüntülenmiş ve iyileşme görülmüştür (35).

Anti-obezite Etkisi

Polifenollerin obezite üzerinde *in vitro* ortamdaki aktiviteleri; preadiposit farklılaşmasını inhibe etmek, adiposit proliferasyonunu azaltmak, adiposit apoptozunu uyarmak, lipogenezi bastırmak, lipoliz ve yağ asidi beta oksidasyonuna katkıda bulunmaktadır.

Yeşil çayın içeriğinde bulunan kateşinlerden özellikle epigallocateşin gallatın (EGCG) ve yeşil çay ekstraktının antiobezite etkisi hücre kültürü, hayvan ve insan modellerinde gösterilmiştir (34,36). Diğer yandan EGCG, adiposit türevi bir enflamatuvar adipokin olan resistin salınımını azaltmaktadır. Resistin aynı zamanda insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Visseral yağ depoları obezlerde kronik enflamasyona katkıda bulunduğu için oksidatif stresin ve ROS'nin azaltılması büyük ölçüde önemlidir (37). Bu bakımdan yeşil çay alımı, yeşil çayın antioksidan olarak davranmasından dolayı ROS'nin yıkıcı etkisini aza indirmede ve obezitenin gelişimindeki enflamasyonu baskılamada etkili olabilmektedir (10).

Anti-hipertansif Etki

Kakao; insan üzerinde yapılan bilimsel girişimsel çalışmalarda çokça araştırılan bir bitkidir. Kakao çekirdekleri; kuru ağırlığının %6-8'i kadar polifenolik komponent içermektedir. Özellikle epikateşin, kateşin ve prosiyanidin gibi flavanollerini bol miktarda içeriğinde barındırmaktadır. Flavanolden zengin kakao ürünlerinin, çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlara

göre endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, LDL'nin oksidasyona duyarlılığını azalttığı ve endotelyum-bağımlı vazorelaksasyonu artırdığı bilinmektedir (38,39). Kakao flavanollerinin endotelyum-bağımlı vazodilatasyon etkisi Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından kabul edilmektedir (38).

Grassi ve ark. (39) yaptığı bir çalışmada glukoz tolerans bozukluğu olan 19 hipertansif hasta randomize edilerek bir grup hastaya 15 gün boyunca günde 100 gram flavanolden zengin bitter çikolata, diğer gruba da aynı miktarda flavanol içermeyen beyaz çikolata verilmiştir. On beş gün sonra tedavileri karşılıklı değiştirilmiştir. Sonuçlara göre bitter çikolata alanlarda insülin direnci ve sistolik ve diyastolik kan basıncı azalırken, insülin sensitivitesi artmıştır. Bir meta-analize göre kan basıncını azaltma bakımından kuersetinin anlamlı derecede etkili olduğu belirlenmiştir (40).

Anti-mikrobiyal Etki

Polifenollerin çok çeşitli mikroorganizmalar üzerindeki anti-mikrobiyal aktivitesi araştırılmaktadır. Ancak özellikle flavonoidler diğer polifenollerle karşılaştırıldığında daha fazla anti-mikrobiyal etkiye sahiptir. Ayrıca çoğu flavonoid mikrobiyal virülans faktörlerini baskıladığından ve antibiyotiklerle sinerjizm gösterdiğinden büyük ölçüde önemlidir (41).

Polifenol ve flavonoidden zengin olan kekik bitkisi üzerinde yapılan bir çalışmada, gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*) ve gram negatif bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) üzerine kekik ekstraktının antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Buna göre; kekik ekstraktı test edilen bakterilerin büyümelerini orta ila iyi derecede inhibe etmiştir. *P. aeruginosa*'ya karşı maksimum etki görülmüştür (42). Çay polifenolü olan EGCG anti-mikrobiyal, antifungal ve antiviral etkilere sahiptir. Grip virüsünün hedef reseptör hücreye bağlanmasını inhibe etmektedir (41). Seo ve Choi (43) yaptığı bir çalışmada fare RAW 264.7 makrofaj hücrelerini beş ayrı flavonoid türü olan EGCG, kuercetin, fisetin, daidzein, EGCG ile ayrı ayrı muamele etmişlerdir. Buna göre antiviral faktörlerin salınımı tüm flavonoidler tarafından artırılarak nörovirüsler anlamlı bir şekilde inhibe edilmiştir (43). Zeytinyağı içeriğindeki polifenollerin bakteriyel inhibisyon sağladığı belirlenmiştir. Türkiye'den farklı coğrafik bölgelerden elde edilen çeşitli sızma zeytinyağları bazı önemli besin patojenleri (*E. coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella enteritidis*) üzerinde mikrobiyal inhibisyon sağlamıştır. Ancak rafine edilmiş zeytinyağı, fındık ve kanola yağlarında bu etki görülememiştir (44).

Anti-diyabetik Etki

Polifenolden zengin bir diyet; diyabet gelişme riskini azaltmaktadır. Çeşitli polifenoller insülin ve glukagon benzeri peptit (GLP-1) yollarını olumlu bir biçimde düzenlemektedir. Ayrıca periferik dokulardaki insülin sensitivitesini arttırmaktadır (45). Fazla kilolu/obez yetişkin bireylerde yapılan girişimsel randomize ve kontrollü bir çalışmada; 8 hafta boyunca ayrı ayrı polifenollerden, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinden ve her ikisinden de zengin diyetlerin kan glukozu üzerindeki etkisi

araştırılmıştır. Polifenolden zengin diyet için kullanılan besinler: bitter çikolata, sızma zeytinyağı, kafeinsiz kahve yeşil çay, yaban mersini reçeli ve polifenolden zengin sebzelerdir. Çalışmanın öncesinde ve sonrasında 3 saatlik (OGTT) oral glukoz tarama testi yapılarak sekiz hafta sonunda yapılan OGTT'ye göre diyetle alınan polifenoller kan glukoz seviyesini anlamlı bir şekilde düşürürken erken insülin sekresyonunu ve sensitivitesini arttırmıştır (46). Tarçının hiperlipidemi ve glukoz kullanımı üzerinde birçok yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada tarçın ekstraktının visceral yağ kütlesini, karaciğer ağırlığını, serum glukoz seviyesini ve insülin konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür (47). Hurma; mide koruyucu, antikanserijen, anti-enflamatuvar ve anti-hiperglisemik etkilere sahiptir ve bazı toplumlarda çok sık tüketilen bir meyvedir. Hurma; polifenollerden fenolik asitler, lignanlar, isoflavonlar, flavonoidler ve tannin içermektedir. Ayrıca α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe etmekte ve böylece glukozun barsaklardan emilimini düzenleyerek normal glukoz dengesine katkıda bulunmaktadır. Bundan dolayı diabetes mellitusu önlemede ve kontrol etmede potansiyel etkili bir meyvedir (48).

Anti-enflamatuvar Etki

Bazı bitki polifenollerinin bağışıklık sistemi ve enflamatuvar hücrelere etkileri bulunmaktadır. Bazı fenolik maddeler sitokin ve sitokin reseptörlerine etki ederken bazıları sekretuvar sürece etki etmektedir (12).

Klorojenik asit; kafeik asit ve kinik asitin esterleşmesiyle oluşan bir fenolik bileşiktir. Bu bileşiğin çeşitli hayvan deneylerinde anti-enflamatuvar etkisi görülmüştür. Ohkawara ve ark. (49) yaptığı deneyde 20mg/kg veya 40mg/kg klorojenik asit enjekte edilen farelerde daha sonradan pankreatit oluşturulmuştur. Kırk mg/kg klorojenik asit verilen farelerde pankreatitin histolojik etkilerinin azaldığı saptanmıştır. Bir proenflamatuvar sitokin olan makrofaj göç inhibe edici faktör (MIF) seviyesi serumda ve pankreasta azalmıştır (49).

Antosiyanidin zengin olan üzüm kabuğu ekstraktı; fareler üzerinde yüksek yağlı diyetle birlikte uygulandığında çeşitli metabolik değişiklikler (kilo alımı, dislipidemi, insülin direnci, adipoz dokudan salınan bazı hormonlardaki değişimler) görülmekle birlikte TNF-a, IL-6 gibi enflamatuvar belirteçler anlamlı derecede azalmıştır (50).

Sonuç

Bitkilerin ürettiği sekonder metabolitlerden olan polifenolik bileşikler farklı kimyasal yapıdaki molekülleri kapsayan geniş bir gruptur. Polifenollerin, insan ve hayvanlardaki anti-hipertansif, anti-mikrobiyal, anti-obezite ve anti-diyabetik etkilerinin yanı sıra, en dikkat çeken ve bilinen özelliği olan antioksidan etkisi, polifenoller düşük dozlarda kullanıldığında ROS oluşumunu engelleyerek başta kanser olmak üzere birçok hastalığı önlemektedir. Bununla birlikte, bazı polifenollerin yüksek doz kullanımı pro-oksidan etki ile özellikle kanser hücreleri üzerinde sitotoksik ve apoptotik etkiler gösterebilmektedir. Bu durum polifenollerin ilgili hastalığın tedavisinde kullanılması seçeneğini

de sunmaktadır. Dolayısı ile fonksiyonel besinler olarak polifenollerin alımında doz hayati öneme sahiptir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Fikir: A.G.B., Tasarım: A.G.B., Veri Toplama ve İşleme: A.G.B., A.A., Analiz veya Yorumlama: A.G.B., A.A., A.K., Literatür Arama: A.A., A.G.B., Yazan: A.G.B., A.A., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rizvi SI, Pandey KB. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:270-8.
- Ferrazzano GF, Amato I, Ingenito A, Zarrelli A, Pinto G, Pollio A. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: A Review. *Molecules* 2011;16:1486-507.
- Castellano G, Gonzalez-Santander JL, Lara A, Torrens F. Classification of flavonoid compounds by using entropy of information theory. *Phytochemistry* 2013;93:182-91.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.
- Hostetler G, Ralston RA, Schwartz SJ. Flavones: Food Sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity. *Adv Nutr* 2017;8:423-35.
- Kroon PA, Brett GM, Hollands W, Needs PW, Teucher B, Dainty JR, et al. Absorption, metabolism and excretion of flavanones from single portions of orange fruit and juice and effects of anthropometric variables and contraceptive pill use on flavanone excretion. *Br J Nutr* 2009;101:664-75.
- Du H, Lai L, Wang F, Sun W, Zhang L, Li X, et al. Characterization of flower coloration in 30 *Rhododendrons* species via anthocyanin and flavonol identification and quantitative traits. *Plant Biol (Stuttg)* 2018;20:121-9.
- Drózd P, Ščienė V, Pyrzyński K. Phytochemical properties and antioxidant activities of extracts from wild blueberries and lingonberries. *Plant Foods Hum Nutr* 2017;72:360-4.
- Prasad K. Flax seed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:369-77.
- Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem* 2014;25:1-18.
- Sotelo KAG, Hamid, N, Oey, I, Pook, C, Gutierrez-Maddox N, Ma Q, et al. Redcherries (*Prunus avium* var. Stella) processed by pulsed electric field – physical, chemical and microbiological analyses, *Food Chemistry* 2018;240:926-34.
- Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 2001;475:89-111.
- Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM, et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients* 2016;8:2-35.
- Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1147-50.
- Kocyigit A, Sele S. Eksojen Antioksidanlar iki yönü keskin kılıçlardır. *Bezmialem Science* 2016;2:70-5.
- Mao X, Gu C, Chen D, Yu B, He J. Oxidative stress-induced diseases and tea polyphenols. *Oncotarget* 2017;8:81649-61.
- Arouoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc* 1998;75:199-212.
- Alagawany M, El-Hack MEA, Farag MR, Tiwari R, Dhama K. Biological effects and modes of action of carvacrol in animal and poultry production and health - a review. *Adv Anim Vet Sci* 2015;3:73-84.
- Mahalimgam R, Fedoroff N. Stress response, cell death and signalling: the many faces of reactive oxygen species. *Physiol Plant* 2003;119:56-68.
- Gunes-Bayir A, Kiziltan HS, Kocyigit A, Güler EM, Karatas E, Toprak A. Effects of natural phenolic compound carvacrol on the human gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro. *Anti-Cancer Drugs* 2017;28:522-30.
- Koyuncu I, Kocyigit A, Gonel A, Arslan E, Durgun M. The protective effect of naringenin-oxime on cisplatin-induced toxicity in rats. *Biochem Res Int* 2017;2017:9478958.
- Arif H, Sohail A, Farhan M, Rehman AA, Ahmad A, Hadi SM. Flavonoids-induced redox cycling of copper ions leads to generation of reactive oxygen species: a potential role in cancer chemoprevention. *Int J Biol Macromol* 2018;106:569-78.
- Ohshima H, Yoshie Y, Auriol S, Glibert I. Antioxidant and pro-oxidant actions of flavonoids: effects on DNA damage induced by nitric oxide, peroxynitrite and nitroxyl anion. *Free Radic Biol Med* 1998;25:1057-65.
- Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med* 2006;40:570-80.
- Nirmala JG, Celsia E, Swaminathan A, Narendhirakannan RT, Chatterjee S. Cytotoxicity and apoptotic cell death induced by *Vitis vinifera* peel and seed extracts in A431 skin cancer cells. *Cytotechnology* 2018;70:537-554.
- Akpolat M, Topcu-Tarlacalisir Y, Uz YH, Sapmaz-Metin M, Kizilay G. Kanser tedavisinde curcuminin yeri. *Yeni Tip Dergisi* 2010;27:142-47.
- Sur S, Panda CK. Molecular aspects of cancer chemopreventive and therapeutic efficacies of tea and tea polyphenols. *Nutrition* 2017;43:44:8-15.
- Bahramsoltani R, Ebrahimi F, Farzai MH, Baratpournoghaddam A, Borkani PA, Rostamiasrabadi P, et al. Dietary polyphenols for atherosclerosis: A comprehensive review and future perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:114-32.
- Castaner O, Covas MI, Khymenets O, Nyyssonen K, Konstantinidou V, Zunft HF, et al. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1238-44.
- Wicinski M, Malinowski B, Weclawicz MM, Grzesek E, Grzesek G. Anti-atherogenic properties of resveratrol: 4-week resveratrol

- administration associated with serum concentrations of SIRT1, adiponectin, S100A8/A9 and VSMCs contractility in a rat model. *Exp Ther Med* 2017;13:2071-8.
31. Xu Y, Xu S, Koroleva M, Zhang S, Si S, Jin ZG. Tannic acid as a plant-derived polyphenol exerts vasoprotection via enhancing KLF2 expression in endothelial cells. *Sci Rep* 2017;7:6686.
32. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf.
33. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, Stefler D, Bobak M, Pajak A. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *Eur J Nutr* 2017;56:1409–20.
34. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr* 2010;29:31-40.
35. Selmanovic S, Beganlic A, Salihfendic N, Ljuca F, Softic A, Smajic E. Therapeutic effects of curcumin on ultrasonic morphological characteristics of liver in patients with metabolic syndrome. *Acta Inform Med* 2017;25:169-74.
36. Sung HY, Hong CG, Suh YS, Cho HC, Park JH, Bae JH, et al. Role of (-)-epigallocatechin-3-gallate in cell viability, lipogenesis, and retinol-binding protein 4 expression in adipocytes. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 2010;382:303-10.
37. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-45.
38. Williamson G. The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull* 2017;42:226-35.
39. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant hypertensive subject after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr* 2008;138:1671-6.
40. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, Mikhailidis DP, Howard G, Antal D, et al. Effects of quercetin on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5. pii: e002713.
41. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol* 2012;23:174-81.
42. Baharfar R, Azimi R, Mohseni M. Antioxidant and antibacterial activity of flavonoid-, polyphenol and anthocyanin-rich extracts from *Thymus kotschyanus* Boiss & Achen aerial parts. *J Food Sci Technol* 2015;52:6777-83.
43. Seo DJ, Choi C. Inhibitory mechanism of five natural flavonoids against murine norovirus. *Phytomedicine* 2017;30:59-66.
44. Karaosmanoglu H, Soyer F, Ozen B, Tokatli F. Antimicrobial and antioxidant activities of Turkish extra virgin olive oils. *J Agric Food Chem* 2010;58:8238-45.
45. Avila JAD, Garcia JR, Aguilar GAG, de la Rosa LA. The antidiabetic mechanisms of polyphenols related to increased glucagon-like peptide-1 (GLP1) and insulin signaling. *Molecules* 2017;22.
46. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G, Costabile G, Vetrani C, Vitale M, et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia* 2015;58:1551-60.
47. Tuzcu Z, Orhan C, Sahin N, Juturu V, Sahin K. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:1583098.
48. Vayalil PK. Date fruits (*Phoenix dactylifera* Linn): An emerging medicinal food. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012;52:249-71.
49. Ohkawara T, Takeda H, Nishihira J. Protective effect of chlorogenic acid on the inflammatory damage of pancreas and lung in mice with L-arginine-induced pancreatitis. *Life Sci* 2017;190:91-6.
50. da Costa GF, Santos IB, de Bem GE, Cordeiro VSC, da Costa CA, de Carvalho LCRM, et al. The beneficial effect of anthocyanidin-rich *Vitis vinifera* L. grape skin extract on metabolic changes induced by high-fat diet in mice involves antiinflammatory and antioxidant actions. *Phytother Res* 2017;31:1621-32.