

Yaygın Kullanıma Sahip Tıbbi Aromatik Bitkilerdeki Bazı Antioksidan Fitokimyasalların Fizyolojik Etkileri

Mustafa EVCİMEN^{1*} , Recep ASLAN²

^{1,2}Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

Bu Derleme Mustafa EVCİMEN'in Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Seminerinden özetlenmiştir.

ÖZET

Son yıllarda, serbest radikal kimyası, antioksidanlar, eksojen fitokimyasal antioksidanlar ve bunların güvenli kullanımına ilgi büyük olmuştur. Oksidatif strese yol açan serbest radikaller, reaktif oksijen ve nitrojen türleri, çeşitli endojen sistemlerde vücudumuz tarafından üretilir. Bunun dışında farklı fiziksel ve kimyasal koşullara veya patolojik durumlara maruziyet de oksidatif stres kaynağı olabilmektedir. Normal koşullarda serbest radikaller ve antioksidanlar arasında bir denge ve bir uyum vardır. Bu canlı için gereklidir. Serbest radikalleri makul sınırlarda tutan vücudun antioksidan savunma yeteneğinin aşılması halinde oksidatif stres ile karşılaşılır. Böylece, lipidler, proteinler ve DNA'da hasar oluşturarak hastalıklara yol açan bir dizi reaksiyon tetiklenir. Bu nedenle antioksidan dış kaynakların kullanımı oksidatif stresi öneltir veya onunla başa çıkmada sıkça karşımıza çıkmaktadır. Ancak butillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve butillenmiş hidroksianisol (BHA) örneklerinde olduğu gibi, kimi sentetik antioksidanların sağlık için tehlikeli olduğunun anlaşılması, araştırmacıları antioksidan aktiviteye sahip etkili, toksik olmayan, doğal, bitkisel bileşiklerin aranmasına yönlendirmiştir. Bu kapsamda, derlemede oksidatif stres aracılı hücresel hasar ve hastalıklara karşı fonksiyonel kabul edilen antioksidan fitokimyasalların temel özellikleri ve rolleri üzerinde özet bir bakış sağlamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan Güvenliği, Bitkisel Kökenli Maddeler , Fitokimyasal, Tıbbi ve Aromatik Bitki

S U M M A R Y

Physiological Effects of Commonly Used Medicinal and Aromatic Plant's Antioxidant Phytochemicals

In recent years, there has been a great deal of attention towards the free radical chemistry, exogenous antioxidants and phytochemicals and their safe use. Free radicals which cause oxidative stress, reactive oxygen and nitrogen species are produced by the body in various endogenous system. Apart from exposure to various physical and chemical conditions or pathological conditions can also be the source of oxidative stress. Under normal circumstances, between free radicals and antioxidants, there is a balance. It is necessary to live. Free radicals and antioxidant capability is exceeded reasonable limits encountered by oxidative stress in the body holds. Thus, lipids, proteins and DNA trigger damage reactions that lead to diseases can be occurred. Therefore, the use of external antioxidants are frequently encountered in the prevention of oxidative stress. However, as in the example butylated hydroxytoluene (BHT) and butylated hydroxyanisole (BHA), it is understood that some synthetic antioxidants dangerous to health, the researchers tended to the effectively, non-toxic, natural, herbal antioxidative compounds. The review provides a brief overview on the basic characteristics and functional antioxidative roles of some phytochemicals.

Key Words: Antioxidants Security, Vegetable Based Ingredients, Phytochemicals, Medicinal and Aromatic Plants

*Corresponding author e-mail: mevcimen@aku.edu.tr

GİRİŞ

Sağlığın korunması, ve vücudun zindeliği amacıyla bitkilerden yararlanma insanlık tarihi kadar geçmişe sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO) raporları, insanların zamanları ve ekonomik imkanlarının önemli bir kısmını sağlıksız beslenme sonucu oluşan sorunları çözebilmek için harcadıklarını bildirmektedir. Bu raporlar sağlıklı ve zinde bir yaşam için taze sebze ve meyvelerin tüketilmesini önermektedir (Dündar, 2001).

Tıp dilinde "fonksiyonel gıdalar" denilen bazı besin maddelerinin taşıdıkları antioksidan madde ve fitokimyasallar nedeniyle "süper gıdalar" olarak tanımlandıklarını biliyoruz. İçerdikleri fitokimyasal maddelerin antioksidan etkinliği ile bilinen sebze, meyva ve diyetlerin alımı, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere, pek çok kronik hastalığın görülme riskini düşürmesi ile bağlantılıdır ve bu biyoaktif fitokimyasalları içeren gıda ve nutrasötikler günümüzde yaygın olarak kullanılıyor. (Tsao ve ark., 2006)

Fitokimyasal kavramının araştırmalarda giderek artan sıklıkla yer alması, fitokimyasalların diyetteki yerinin ağırlık ve önem kazanması, sağlık harcamalarının bütçedeki payının oldukça yüksek olması, toplumların beslenme ve sağlıklı yaşama konusunda daha bilinçli hale gelmesi, global riskler olan kanser ve kardiyovasküler sorunların temelindeki önemli faktörlerden birinin aşırı hayvansal gıda tüketimi olduğunun anlaşılması, bilim adamlarının çalışmalarına dayalı olarak WHO'nun önerdiği "sağlıklı diyet" in ağırlıklı olarak bitkilerden oluşması gibi nedenler, bu beslenme tarzına gösterilen ilgiyi dikkat çekici biçimde artırmaktadır.

Kendisi besin olmayan, ancak besin gibi yarar ve işlevlere sahip olan fonksiyonel, tıbben faydalı, düzenleyici, özel amaçlı besinlerin yapısında yer alan bitkisel kaynaklı biyolojik aktif bileşiklere "fitokimyasallar" denilmektedir ve bu kimyasalların sayıları on binlerle ifade edilmektedir. Temel işlevleri arasında; serbest radikal nitelikli metabolit ve ürünleri tutmak, toplamak, inaktif hale getirmek, nötralize etmek, detoksifikasyonda yer alan enzimleri aktive etmek, immün sistemi uyarmak, apoptozla ilgili gen ekspresyonunda yer almak, hormon metabolizmasını regüle etmek, selüler ve interselüler ortamda antibakteriyel ve antiviral etkileri düzenlemek gibi faaliyetler bilfırılmaktadır. (Aksoy, 2007; Dündar, 2001).

REAKTİF METABOLİTLER

Yüz yılın ana teması olan serbest radikaller/oksidanlar, dış orbitallerinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron taşıyan, kısa ömürlü, reaktif atom veya moleküller olup çiftlenmemiş elektronları nedeniyle kararlı duruma geçmek isterler. Bu nedenle, kararlı bileşiklerden elektron alarak onları da radikallere dönüştürürler (Choi ve ark., 2004, Gökpinar ve ark., 2006). Oksijen, aerobik tüm canlılar için vazgeçilmez bir elementtir ve hidrojen, karbon, nitrojen, kükürtle birlikte organik moleküllerin yapı taşlarından (Sun ve Hu, 2005). Aerobik hücrelerdeki metabolik reaksiyonlar için gerekli olan oksijen, reaktif oksijen türlerinin oluşmasına da neden olur. Normalde bir fizyolojik ürün olan reaktif oksijen türleri birçok olayda önemli rol oynar. Söz gelimi, fagositozda etkilidirler. Bu yüzden fagositik hücreler, organizmadaki en aktif reaktif oksijen metaboliti üreticilerindedir, yani bu hücreler yoğun olarak serbet radikal metabolit üretirler. Kimi fizyolojik aktiviteler için gerekli olan bu ürünlerin, "oksidan antioksidan balans" denilen her bir canlıya ve dokuya özgü olan dengenin sarsılmasına neden olacak düzeyde üretilmesi veya birikmesi hücreler ve hücreler arası ortam için bir stres faktörü olarak değerlendirilmektedir (Fang ve ark., 2002; Koca ve Karadeniz, 2003). Böylesi durumlarda, reaktif moleküller oluşturdukları reaksiyonlarla hücre ve organellere ait membran fosfolipitleri, glikolipitler, gliseritler, DNA, doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri gibi oksitlenebilen yapılarda fonksiyonel ve strüktürel bozulmalara yol açabilmektedirler (Fernandes ve ark., 2004). Yaygın bilinen serbest radikaller arasında, son orbitalinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron taşıyan Cl ve Br gibi halojen atomlar, hidrojen atomu, sodyum, potasyum gibi alkali metal atomları, oksijen ara ürünleri superoksid (O₂-), hidroksil (OH.), peroksil (RO₂.) ve alkoksil (RO.) sayılabilir. Singlet oksijen (1O₂), ozon (O₃), hipoklorik asid (HOCl) ve hidrojen peroksil (H₂O₂) gibi non-radikal türler de kimi zaman okside edici-prooksidan ajanlar rolüne bürünüp radikalleşebilmektedirler (Wiseman ve Halliwell, 1996).

Düzensiz egzersiz, gıda katkı maddeleri, hiperoksi, hava kirliliği, anestezi maddeler, pestisitler, solventler, aromatik hidrokarbonlar, sigara dumanı, yanık gıda ürünleri ve yanık duman inhalasyonu, alkol ve uyuşturucu olarak bilinen maddeler, stres halinde vücutta artan katekolamin ile görülen katekolamin oksidasyonu, yoğun manyetik alan ve radyasyon gibi faktörler de, belirli düzeylerde, radikal türlerin üretimini

artırır (Gilbert ve Colton, 2002; Choe ve Min, 2006). İyonize ve non-iyonize radyasyon, metal iyonları, sisplatin, deoksorubisin, metotreksat, bleomisin, siklosporin gibi antineoplastik ilaçlar ve pek çok kimyasal madde canlı organizmada serbest radikal oluşturan eksojen kaynaklardır (Drisko ve ark., 2003; Von Sonntag, 2006).

Oksijenin suya indirgenmesi ve mitokondriyal solunum esnasında tekli elektron transferi ile oksijenden süperoksit üretimine başlayan reaksiyon basamakları sonucu süperoksit (O₂⁻), hidroperoksit (HO₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil (OH⁻) gibi radikaller oluşmaktadır.

Süperoksit (O₂⁻) radikalleri hücrede enerji metabolizmasında oksidasyon sırasında ya da oksidazlar gibi bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşurlar, süperoksit dismutaz adı verilen bir enzimle inaktive edilirler. Fagositlerin bakterisit etkilerinin temel mekanizmasıdır. Moleküler oksijenin (O₂) mitokondriyal elektron transport sisteminde bir elektron alması sonucunda oluşur.

Hidrojen peroksit (H₂O₂) eşleşmemiş elektrona sahip olmadığı için nonradikal özelliğe sahip bir reaktif oksijen türüdür. Ancak demir ve bakır gibi atomlarla tepkimeye girerek çok güçlü bir reaktif olan hidroksil radikalini (OH[•]) oluşturur. Hidrojen peroksit kolayca hücre içerisine girebilir ve hem gruplarında Fe⁺⁺'in yapısına girerek bunları güçlü oksitleyici durumlarına getirebilmektedir. Ayrıca hidrojen peroksit reaktif bir ürün olan hipoklorik asiti (HOCl) oluşturmaktadır (Keha ve Küfrevioğlu, 2000).

Hidroksil (OH[•]) radikali; lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllere çok güçlü bir şekilde saldırarak oksitleyip yapılarında kalıcı hasarlar bırakan ve yarı ömrü 10-9 saniye gibi çok kısa olan bir reaktif oksijen türüdür. Hidroksil radikali, hidrojen peroksitin indirgenmesi sonucunda açığa çıkar. Demir iyonları katalizörülüğünde "Fenton tepkimesi" gerçekleşir ve reaksiyon yaklaşık 4000 kez hızlanır (Fantel, 1996; Halliwell 2000; Nordberg ve Arner, 2001).

Hipoklorik asidi (HOCl), aktive nötrofillerden üretilen güçlü bir oksidandır. Fagositler membran NADPH oksidaz sistemi ile O₂⁻ radikalini oluşturur. Oluşan radikal hızla dismutasyona uğrar ve H₂O₂ meydana gelir. HOCl ise, oksidan bir molekül olup protein oksidasyonuna yol açabilir veya O₂⁻ radikali veya demir tuzları ile reaksiyona girerek OH[•] grubunu oluşturur (İnan ve Gül, 2001; Koca ve Karadeniz, 2003).

Nitrik oksidin kendisi zayıf bir indirgeyici ajan olmasına karşın, endojen serbest radikaller ile birleşerek peroksit radikalini meydana getirir. Bu

güçlü bir oksidan olup kolaylıkla hidroksil radikalini oluşturabilir (İnan ve Gül, 2001).

Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında iç membranda lokalize elektrontransport zincirinde O₂⁻ radikali oluşur (İnan ve Gül, 2001; Yerer, 2006). Peroksizomal metabolizma artışı ile peroksidaz ve oksidaz gibi enzim aktiviteleri de Reaktif Oksijen Türleri (ROT) oluşumuna yol açar ve bu yol güçlü bir H₂O₂ kaynağıdır. (Bohr, 2002).

ANTIOKSİDAN SAVUNMA

Organizmanın, hücresel solunum süreçleri ve metabolizma aşamalarında ürettiği ara metabolit ürünler olan serbest radikallere ve toksik etkilerine karşı, kendini korumak için kullandığı savunma mekanizmasına antioksidan sistem denilmektedir ki, hücre içi ve dışında, enzim ve nonenzim ajanlardan oluşmaktadır (Fridovich, 1976). Bu antioksidan ajanlar vücutta sentezlenebildiği gibi diyetle dışarıdan da alınabilirler. Bu yönüyle sistem iki ana grubu madde ile çalışır; metabolik süreçlerde üretilen endojen antioksidanlar, dışarıdan alınan eksojen antioksidan maddeler (Gülçin, 2009).

Bir antioksidan maddenin etkinlik potansiyeli değerlendirilirken göz önüne alınan başlıca özellikleri şöyle sıralanabilir:

1. Emilim ve vücut tarafından kullanılabilirlik.
2. Etkin ve güvenli miktar ile toksik doz.
3. Hücre, doku ve ekstraselüler sıvılara dağılım.
4. Serbest radikal oluşumunu engelleyebilme.
5. Reaktif metabolitleri toplayabilme.
6. Oluşan oksidatif hasarı onarabilme.
7. Metal bağlama aktivitesi.
8. Gen ekspresyonuna etkisi.
9. Hücresel antioksidanlar ve antioksidan enzimlerle ilişkisi.

10. Oksidan ve kanserojen metabolitleri detoksifiye etme yeteneği (Bagchi ve ark., 2000).

Antioksidanların, oksidatif stresi ve oksidanların zararlarını nasıl önledikleri Wang ve ark., (2006) nın çalışmasında şöyle yer almaktadır.

1. Temizleme: Enzimler tarafından oksidan molekülleri zayıflatılarak oksijenle reaksiyona girerler veya lokal oksijen konsantrasyonunu azaltırlar. Söz gelimi, süperoksit dismutaz (SOD), oldukça zararlı olan süperoksit (O₂⁻) radikalini katalitik olarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürerek uzaklaştırır ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD etkisini bu yolla gösteren bir enzimdir.

2. Baskılama: Bu mekanizma, oksidanlara bir hidrojen molekülü verilerek hidroksil radikali yapısında yer alan hidrojen atomları ile bağ oluşturabilecek ürünlerin ortamdan

temizlenmesini, böylelikle oksidasyon ve peroksidasyon reaksiyonlarının başlamasını önlemektedir. Fitokimyasalların (FK) dominant etki tarzı da budur. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin, mannitol gibi pek çok fitokimyasal ajan antioksidan etkilerini bu şekilde gösterir

3. Onarma: Serbest radikal kaynaklı doku ve hücre hasarları onarılarak oksidatif ortam ve radikal ürünlerin zararları tamponlanır 4. Zincir koparma: Oksidasyon reaksiyonu basamaklarını, ortamdaki oksidan ve reaktif ürünleri bağlayarak veya fonksiyonlarını engelleyerek serbest radikal üretim sürecini kırar. Bu tarz antioksidan etkiyi hemoglobin başta olmak üzere, seruplazmin ve E vitamininde görmekteyiz. Fitokimyasalların ikinci önemli antioksidan etki yolu zincir koparma mekanizmasıdır. Zira, zincir kırıcı antioksidanlar arasında fenoller, aromatik aminler ve α -tokoferoller yer almaktadır

4. ANTIOKSİDAN FİTOKİMYASALLAR

Ana tamamız olan fitokimyasallar, bitkilerin kendilerine özgü renk, koku ve tatlarının oluşmasında biyolojik aktif maddeler olarak bilinirler (Balch, 1997). İnsanlık tarihi kadar eski birlikteliğe sahip olduğumuz bitkiler konusunda sürdürülmekte olan çalışmalarda, bitkilerin sahip olduğu maddelerden kimileri saflaştırılmış, fitokimyasal maddeler saf olarak elde edilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır. Bu kullanım tarzı beraberinde tartışmaları da getirmiştir (Fahey ve ark., 1997). Bu gelişmeler, fitokimyasal ürünlerin hem kullanımının hem de araştırılmasının daha da yaygınlaşacağını göstergesi sayılabilir.

Aromatik ıtri bitkiler her bir biyom ve coğrafî bölgede sayılamayacak kadar fazladır. Ayrıca bu bitkilerin içerdiği fitokimyasallar da uzun yıllar araştırılmakla bitirilemeyecek kadar fazladır. Öyle olunca, çeşitli fitokimyasalların listelenmesi ve araştırılması güçleşmektedir. Bu durumda, besin zincirimiz içerisindeki sayıları oldukça fazla bitki ve bitkisel ürün için oluşturulacak öncelik kriterleri araştırmacılar için önem arz etmektedir. Bu çalışma, günlük hayatta sık kullanılan sebze ve meyvelerdeki temel fitokimyasal gruplar hakkında bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

4.1. Polifenoller ve Fenolik Bileşikler

Bitkilerin kendi metabolizmalarındaki rolleri yeterince bilinmeyen çok sayıda fenolik maddeyi sekonder metabolit olarak ürettiği bilinmektedir. Bu nedenle sebze ve meyvelerin tümünde farklı nitelik ve miktarda çeşitli fenolik bileşikler bulunmaktadır. Fenolik bileşikler meyve ve sebzelerin kendilerine

özgü buruk tad ve rengin, bazıları ise acı tadın oluşmasında da rol alır. Fitokimyasal olarak fenolik bileşikler; antimikrobiyal ve antioksidatif etki göstermeleri, enzim inhibisyonuna neden olmaları, kimi gıdalarda saflık için kontrol kriteri olmaları gibi açıdan önem taşımaktadır. Fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere iki ana başlık altında ele alınmaktadır. (Vander ve ark., 2002).

En aktif antioksidanların fenolik ve polifenolik bileşikler olduğu belirtilmiştir. Bu bileşikler fenilalanininden, daha az sayıdaki bazı bitkilerde ise tirozinden fenilalanin liaz ve tirozin liaz etkisiyle oluşur. İlerleyen reaksiyonlar sonucu asidik ortamda flavonoidler ve isoflavonoidler meydana gelir. (Bushway ve ark., 2002; Eberhardt ve ark., 2000).

Polifenoller, izoflavonlar ve flavonoidler fitokimyasallar içinde antioksidan etkinliği en güçlü mikrokimyasallardır. Bu özellikleri nedeniyle, fizyolojik oksidasyonun rutin tahribatına karşı LDL oksidasyonunu inhibe ederek hücreleri korurlar. Aynı zamanda başta polifenoller olmak üzere, izoflavonlar ve flavonoidler, steroidlerin metabolik profilini ve p450 substratlarını değişime uğratici etki gösterdikleri belirlenmiştir (Fuhrman ve ark., 1997).

Şerbetçi otu, yeşil çay ve üzüm çeşitleri polifenollerce zengindir. Polifenollerce zengin olan Şerbetçi Otu'nun mutagenik etkili streptokokları baskıladığı, bu işlevinde içerdiği polifenollerin rol aldığı düşünülmektedir (Tagashira ve ark., 1997).

Çok uluslu ve popüler bir içecek olan çay flavonoidlerce ve polifenol içeriği açısından zengin bir bitkidir. Çay, polifenollerin yüksek miktarda içeren ender bitkilerden biridir. Yeşil çay yapraklarının kuru bazda %36'sı polifenolden oluşur. Katesin ve epigallokatesin yeşil çayda çok bulunan polifenollerdendir (Green tea extract, 2013).

Zeytin meyvası, yaprağı ve yağı da polifenollerden zengindir. Yağı ve meyvası ile yapılan çalışmalarda, serbest radikallerin primer faktör olarak rol aldığı hastalıklarda zeytin ve ürünlerinin koruyuculuğunun yüksek olduğu düşünülmektedir (Manna ve ark., 1997). Evre-1 hipertansiyonu olan hastalarda günde iki kez (500 mg) zeytin yaprağı ekstresinin, sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerinde, günde iki kez etkin doz (12.5-25 mg) Kaptopril terapisine

benzer tansiyon düşürücü etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Üzüm (*Vitis vinifera*) meyvesi ve yaprakları insanlık tarihinin ilk dönemlerinden bugüne değin bilinen ve yararlanılan, en az 6000 bin yıllık tarihi olan bir bitkidir. Üzüm, ellagik asid yanı sıra çekirdeğinde bol miktarda quercetin, proantosiyanidin, fenolik flavonlar bulundurur. Serbest radikal giderici bu fitokimyasallardan proantosiyanidin antioksidan özelliğinin hem C vitamini hem de E vitamininden daha güçlü olduğu gösterilmiştir (Bagchi ve ark., 1997). Aynı araştırmacılar, pancar ve limon kabuğunda radyasyona karşı koruyucu bir fitokimyasal aktivite saptamışlardır.

4.2. Fenolik Asit

Fenolik asitler; hidrokisinamik asitler ve hidrosibenzoik asitler olmak üzere iki grupta incelenirler. Bu bileşiklere OH ve OCH₃ grupları bağlanarak önemli türevleri olan fenolik asitler oluşabilmektedir. Fenolik asitler genel olarak serbest halde bulunmaz ve karboksil grupları karbohidratlar, glikozidler, aminoasitler ve proteinlerle reaksiyona girerler, alkollerle fenol esterler, amino bileşikleri ile de amidleri oluştururlar (Kawsar ve ark., 2008).

Enzimsel aktivitelerin kontrolü, nitrozaminlerin oluşmasının engellenmesi ve kan lipid düzeyi dengesizliklerinin giderilmesinde aktif rolü vardır. Acı biberde bulunan kapsaisin adlı fitokimyasal maddenin de fenolik asit gibi nitrozamin oluşumunu baskıladığı bildirilmiştir (Balch ve Balch, 1997). Başlıca fenolik asit bulunduran meyve ve sebzeler fındık, ceviz gibi kabuklu yemişler, havuç, kiraz, vişne, elma, çilek, frambuaz, brokoli, portakal, domates ve kepekli tahıllardır (Torronen ve ark., 1997). Öküzgözü (*Vitis vinifera* L. cv.) üzümü de fenolik bileşikler ve flavonoidlerce zengin içeriğiyle dikkat çeken ve toksikasyonlara karşı etkili olduğu gösterilen endemik bitkilerindendir. Örneğin, karbon Tetraklorür (CCl₄) maruziyeti karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, testis, beyin ve kan gibi dokularda serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Güncel bir çalışma, Öküzgözü (*Vitis vinifera* L. cv.) meyvesinin zengin fenolik içeriği nedeniyle CCl₄ kaynaklı toksisite ve oksidatif hasarı engellediğini bildirmektedir (Pirinççioğlu ve ark., 2012).

Saponince zengin bir bitki olarak bilinmesine rağmen *Yucca schidigera*, saponin içeriği dışında resveratrol, yuccaols A, B, C, D, E ve yuccaone A olarak isimlendirilen altı farklı yapıda

antioksidan fenolik madde içermektedir ve birer serbest radikal olan singlet ve triplet oksijenin nötralize edilmesi yanı sıra peroksidaz dekompozisyonunda rol oynamaktadır (Chee PR ve ark., 2006). Yumurtacı tavukların yemine katılan *Yucca schidigera* tozunun kanda redükte glutatyon (GSH) düzeyini ve total antioksidan kapasiteyi artırdığı, *Yucca schidigera* tozunun hücrelerde doğal oksidasyon reaksiyonlarının yıkımlayıcı etkilerine karşı antioksidan etkiyi artırdığı bildirilmiştir (Fidan ve Dündar, 2007).

4.3. Flavonoidler

Flavonoidler veya bioflavonoidler, yapısındaki sarı renk nedeniyle Latince sarı manasına gelen sekonder bitkisel metabolitlerdendir. Fenolik bileşikler içinde en önemli grubu oluşturan flavan (2fenolbenzodihidropiran) türevleridir. Yapısal olarak altı gruba ayrılırlar: Antosiyanidinler, flavonoller, flavonlar, flavanonlar, kateşinler (flavanoller), izoflavonoidler. Flavonoidler, kapillar permeabiliteye etkisi nedeniyle 1930'lardan 1950'li yıllara kadar Vitamin P olarak tanımlanmıştır, ancak günümüzde bu tanımlama kullanılmamaktadır (Mobh, 1938; Benthath ve ark., 1937).

İn vitro çalışmalar, flavonoidlerin geniş spektrumda fizyolojik, farmakolojik etkinlik aralığına sahip olduğunu göstermiştir. Örnekleri arasında, antienflamatuar (Cazarolli ve ark., 2008; Cushnie ve Lamb, 2011), antioksidan (Cushnie ve Lamb, 2011), antibakteriyel (Manner ve ark., 2013; Cushnie ve Lamb, 2005), antifungal (Friedman, 2007; De Sousa ve rak., 2007) ve antiviral (Schuier ve ark., 2005; Esselen ve ark., 2009), antikanserojen, (Cushnie ve Lamb, 2011; Esselen ve ark., 2009) etkinliklerinin bildirilmiş olması sayılabilir.

Havuç, narenciye, çilek, elma, frambuaz, brokoli, ginko bloba, siyah ve yeşil çay, maydanoz, soya fasulyesi, tahıllar, lahana, kabak, patates, domates, salatalık gibi sebze ve meyveler flavonoidlerce zengin kaynaklardır (Van Hethof ve ark., 1997).

Flavonoidlerin; fosfatidil inozitol (PIP) yoluyla inflamasyon reaksiyonlarını katalizleyen enzim aktivitelerini baskıladıkları, hormonların fizyolojik etkileri dışında istenmeyen etkiler oluşturmalarını önledikleri, hücrel mikrozomal lipid peroksidasyon reaksiyonlarını inhibe ettikleri saptanmıştır (Ren ve Lien, 1997; Michanovicz ve ark., 1997). Weber ve ark. (1997), flavonoidlerin gerektiğinde fosfatidil inozitolü baskılamak suretiyle hücrel proliferasyonu kontrol altına alabildiklerini, kalpteki uyarı ileti sisteminin

regülasyonunda olumlu etkilerinin görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitelerini gösterme yolları; ksantin oksidaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi enzimlerin inhibisyonu, metal iyonları ile şelat oluşturma, diğer antioksidanlar ile etkileşim, süperoksit anyonları, lipid peroksil radikalleri ve hidroksil radikallerini tutma şeklinde bildirilmiştir (Disilvestro, 2001).

Çay bitkisi (*Camellia sinensis*), hemen hemen bütün toplumlarda yaygın olarak tüketilmesi sebebiyle yaşamımızda önemli bir yer tutmaktadır. Bu bağlamda hem yeşil hem de siyah çayla ilgili olarak yapılan araştırmaların fazlalığı dikkat çekmektedir. Çalışmaların hemen tamamı, çayın bazı rahatsızlıkların oluşumunu inhibe etmesi yanı sıra antioksidan kapasiteyi artırdığını ileri sürmektedir (Van Hethof ve ark., 1997; Ren ve Lien, 1997). Yetişkin bireylerde antioksidan kapasitenin desteklenmesinin günde 900 ml veya 6 fincan çay içilmesi ile oluşabildiği bildirilmiş ve normal çay tüketimi için yaklaşık bir ölçü ortaya konulmuştur (Weber ve ark. (1997). Çayın bu etkisini, içerdiği flavonoidlere bağlı olarak gösterdiği, yeşil ya da siyah çay arasında antioksidan aktiviteyi güçlendirme açısından önemli bir etkinlik farkı olmadığı, ancak çayın uzun süre demlenmiş olarak bekletilmemesi gerektiği de epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları ile ortaya konulmuştur (Van Hethof ve ark., 1997). Flavonoidlerce zengin kuersetin ve hesperetinle hücre proliferasyonu üzerine yapılan bir çalışmada 250 µM kuersetinin 144. saatte % 88,6 oranında inhibe ettiği ve 175 µM hesperetin 144. saatte % 80,8 oranında meme kanseri (MCF-7) hücrelerinin proliferasyonunu doz ve zaman bağımlı olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir (Yalçın, 2013). Çalışmaların önemli kısmına göre, iyi bilinen flavanoid kaynağı sebze ve meyvelerin günlük diyetlerle tüketilmesi, bir antioksidan kapasite oluşturulması açısından önemlidir (Van Hethof ve ark., 1997; Ren ve Lien, 1997).

4.4. İzoflavonlar

İzoflavonlar fitoöstrojenler grubu kimyasallar olup östrojenik özellikteki bitkisel içeriklerdendir. İzoflavonlar yanı sıra lignanlar, kumestanlar ve stilbenler olmak üzere dört sınıf fitoöstrojen tanımlanmıştır

(Cornwell ve ark., 2004; Magee ve Rowland, 2004; Wilson ve Temple, 2001)

Kuru fasulye, baklagiller ve soya ezmesi ile soya sütünün izoflavonlar açısından zengin olduğu biliniyor (Rad ve ark., 1997). İzoflavonların yaşlanmış, fizyolojik zindeliğini yitirmiş ve oksidatif hasara uğramış hücrelerin homeostatik dengelerinin yenilenmesine destek olabildikleri,

prostaglandin kaynaklı katabolik enzimsel aktiviteleri inhibe ettikleri, rahim, yumurtalık, prostat ve bağırsak kanseri oluşumuyla ilişkili oldukları düşünülen hormonların bu etkilerine karşı geniş çapta koruma içeren biyolojik özelliklere sahip oldukları ileri sürülmüştür (Kelly ve ark., 1998).

Soyadan elde edilen izoflavonların kullanılması durumunda kandaki kolesterol seviyesi ve atardamarlarda plak oluşumunda azalma görüldüğü bildirilmiştir (Anthony ve ark., 1996). Diyetel izoflavonların plakçık oluşumunu engellediği ve LDL parçacıklarının oksidasyonuna karşı koruyucu rolleri bildirilmiştir (Kelly ve ark., 1998). İzoflavonların hücre membranında kalsiyum değişimini düzenlemek suretiyle osteoporesis olarak tanımlanan kemik erimesine karşı koruyucu özelliğinin olduğu gösterilmiştir (Gould ve ark., 1995). Asya'da günlük ortalama flavonol veya izoflavon alım dozunun 68 mg ile 240 mg aralığında olduğu, diyetlerle alınan bu miktarların herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığı, ancak antioksidan preparatlar ve bitki ekstre karışımları halinde daha yüksek miktarda alınan supplementlerin etkilerinin araştırılması gerektiği belirtilmektedir (Skibola ve Smith, 2000).

4.5. Kumarinler

Maydanoz yapraklarında bolca bulunmakta ve böylece genetik bilgilerin depolandığı hücre DNA'ları için toksik ve oksidatif madde ve reaksiyonların tesirlerini önledikleri kabul edilmektedir (Garcia-Gimeno, Zurera Cosano, 1997). D vitamini, kalsiyum, koenzim Q₁₀, kereviz tohumu yağı, izoflavonlar, lignanlar, proteaz inhibitörleri ve çay polifenoller de kumarinlere benzer etkiler göstermektedir. Özellikle koenzim Q₁₀ (ubikinon); mitokondriyal solunum zincirinde elektron taşıyıcısı olan, endojen sentezlenen ve lipid fazda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikallerin üretimini engellerken, proteinler, lipidler ve DNA'nın oksidatif modifikasyonunu da engellemektedir (Şanlıtürk ve ark., 2010). Kumarin ailesinden özellikle furokumarinler, izoimperatorin ve bergaptenin sinaptik aralıkta asetilkolinin inaktive eden asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE)'i iyi derecede inhibe etmektedirler. Diğer kumarinler, nörotransmitter olan asetilkolin'in hidrolizini katalizleyen gerek AChE gerekse BChE'dan oluşan kolinesteraz inhibitörlerini orta derecede inhibe etmektedir (Akalin ve Pimenov, 2004). Kolinesteraz inhibitörleri klinik olarak Myastenia Gravis, glokom ve Alzheimer gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Sonuç olarak kumarinlerin,

özellikle oksidatif hasarın yüksek olduğu Alzheimer tedavisi için ilaç olma potansiyeline sahip olduğu ve çalışmaların bu yönde sürdürülmesi gerektiği düşünülmektedir (George ve ark., 2002; Akalin ve Pimenov, 2004; Erdemoglu ve ark., 2008).

4.6. Antosiyanidinler

Antosiyanidinler bir flavon çeşidi olarak da kabul edilmektedir, çünkü yapılarında flavan halkası vardır. Bitkilerde genellikle antosiyanin glikoziti formunda bulunurlar. Meyve ve sebzelerin kırmızıdan mora değişen renk spektrumunu bu glikozitler oluşturur. Farklı beş yüz civarında antosiyanidin bilinmesine rağmen başlıcaları; pelargonidin, siyanidin, delphinidin, peonidin ve malvidindir. (Lauro ve Francis, 2000)

Antosiyanidinler, hemen hemen tüm bitkilerde özellikle de yenilebilen bitkilerde bulunur. Antosiyanidinlerin ana kaynakları, böğürtlen, üzüm, yaban mersini gibi küçük sulu ve taneli meyveler, patlıcan ve avakadodur. Bunların dışında; portakallar, elderberry, zeytinler, kırmızı soğan, tatlı patates, mango ve pembe mısır da antosiyanidinlerce zengindir. (Hendryve ve Houghton, 1996) Antosiyanidinlerin antioksidan etki gösterdiğini, kronik kalp hastalıkları riskini azalttığını, görsel aktiviteyi ve antiviral aktiviteyi geliştirdiğini bildiren çalışmalar olsa da haklarındaki araştırmalar yetersizdir. (Delgado-Vargas ve Pakırmızıes-López, 2003).

4.7. Karotenoidler

Karotenoidler uzunca süredir bilinmekte olup, domates, havuç, ıspanak, karnabahar, frenk soğanı, beyaz ve kırmızı turp, üzüm, kivi, ananas, patlıcan, kereviz, hindiba, güneyik, rezene kök ve yapraklarında yoğun olarak bulunmaktadır (Tang ve Edenharder, 1997). Bir antioksidan gibi davranarak oksidatif kaynaklı hasarı önemli düzeyde azalttıkları, DNA sarmal kırılmalarını önledikleri ve kanser önleyici etkinlikleri kabul edilmektedir (Cooke ve ark., 2002) Bast ve Haenen yaptıkları çalışmada, 20 mg beta-karoten supplementinin akciğer kanseri oluşumunu % 18 artırdığını belirlemiştir. Bu nedenle, araştırmada kullanılan 20 mg beta-karotenin bir antioksidan olarak insanlar için güvenli doz aralığında olmadığı bildirilmiştir. (Bast ve Haenen, 2002). Son yıllarda karotenoidlerin yaşlanmaya bağlı kataraktın baskılanmasında etkili olduğu sıklıkla vurgulanmaktadır. (Gale ve ark., 2001)

4.8. Likopenler

Likopen domates türleri başta olmak üzere karpuz, kayısı, kırmızı greyfurt, çilek, kırmızı dolmalık biber, kiraz, kırmızı havuç, papaya gibi kırmızı meyveler ve sebzelerde bulunan, bir

parlak kırmızı pigment taşıyan fitokimyasaldır. Günlük yaşantıda gıdalarla alınan likopenin %85'ini domates ve ürünleri oluşturmaktadır. Domates çorbası, salçası, ketçap ve sos gibi işlenmiş domates ürünleri iyi birer likopen kaynağıdır. Ayrıca barbunya ve maydanoz gibi kırmızı olmayan bazı bitkiler de yüksek düzeyde likopen içermektedir (Foods highest in lycopen, 2014). İşlenmiş domates ürünlerindeki likopenin, çiğ domatese göre biyoyararlanımının ve oksidatif stresi azaltıcı etkisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (Rao ve ark., 2006; Rao, 2004). Likopenler insan vücudunda üretilmezler. Antioksidan aktiviteleri yanı sıra kanser önleyici ve erkek cinsiyet hormonlarının düzey ve aktivitesini regüle edici etkilere sahiptirler (Kandas ve Bosland, 2011).

Bir serbest radikal avcısı olarak likopen; özellikle sigara, kirli hava ve ozon gazlarına bağlı yoğun serbest radikal saldırılarına karşı akciğer dokusunu koruyucu etkiye sahiptir (Lobo ve ark., 2010), sindirim sistemi kanserlerinin görülme oranı yüksek olan Japonya'da yapılan bir ekolojik çalışmada çeşitli bölgelerde yaşayan gruplarda farklı fitokimyasalların plazma seviyeleri araştırılmış, plazma likopen düzeyi yüksek olan gruplarda mide kanseri oranı, likopen seviyesi düşük olan bölgelerde yaşayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (Tsugane ve ark., 1992). Sağlıklı bireylerin günlük 5-7 mg likopen almasının oksidatif stres ve buna bağlı gelişebilecek hastalıklardan korunmada önemli olduğuna vurgu yapılmaktadır (Rao ve Rao, 2007). Bu bağlamda, fitokimyasalların kanser üzerine etkileri, sebze ve meyve tüketimiyle pankreas kanseri arasındaki ilişkiye ışık tutmak amacıyla 2004 yılında yayımlanan bir çalışmada 462 pankreas kanseri vakası ile 4721 kişiden oluşan kontrol grubunun likopen alımları araştırılmış, likopen alım miktarı ile pankreas kanseri görülme riski arasında anlamlı negatif ilişki rapor edilmiştir (Nkondjock ve ark., 2005).

4.9. Fitik Asit ve Fitatlar

Fitik asit ve türleri, gıdaların fonksiyonel ve besinsel özellikleri üzerine önemli etkileri olan doğal bileşenlerin kompleks bir sınıfını oluşturmaktadır. Fitatlar bitkiler hayvanlar ve mikroorganizmalar tarafından üretilmektedir (Kardinaal ve ark., 1997).

Demir absorpsiyonunu kontrol eden bu sınıftaki fitokimyasalları içeren bitkiler daha çok tahıllar, baklagiller, çekirdekler, buğday kepeği ve keten tohumu dahil tohumlar ile acı bakla, soya fasulyesi, pirinç, buğday, darı, mısır ve yulaf gibi kepekli tahıllarda bulunmaktadır (Cook ve ark., 1997).

Soya fasulyesi önemli bir fitoöstrojen kaynağıdır. Soyanın kanser, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz önleme ve tedavisinde, menopoz semptomlarının hafifletilmesinde önemli rol oynamaktadır (Kardinaal ve ark., 1997). Soyada antikarsinogenik etkili proteaz inhibitörleri, fitosteroller, saponinler, fenolik asit, fitik asit ve izoflavonlar bulunur. Soya genistein ve diadzein gibi östrojenik steroidlere yapısal benzerliği olan izoflavonlardan zengindir. Zayıf östrojenik etkili izoflavonlar reseptörleri tutarak etkin doğal östrojenler ile yarışır (Hasler, 2002). Bu mekanizma soyadan zengin diyet alan Asyalı kadınlarda östrojen bağımlı kanserlerin neden az görüldüğünü açıklar. Genistein soyada kanser riskini azaltan en önemli maddedir. Altı ay süreyle günde 40 gr izole soya proteini tüketimi ile lumbal vertebralarda kemik mineral dansitesinin önemli şekilde arttığı gösterilmiştir (Ososki ve Kennelly, 2003; Lee ve ark., 1991). Demir emilimini engelledikleri bilgisiyle tanınan fitatların bu özelliği onların ortamdaki demiri tutarak oksidatif stresi bu yolla önlediğini düşündürmektedir.

4.10. İndoller

Merkezi sinir sistemi aktivitelerinin düzeltilmesi, hipoglisemi ve hipotansiyon oluşturma ile östrojenin yararlı alt gruplarının yapım ve salınması gibi fizyolojik işlevlerde rol alan antioksidan karakterli bir fitokimyasaldır. Brokoli, brüksel lahanası, lahana, karnabahar, kıvrıkcık lahana, şalgam ve yaprakları, hardal yaprağı indollerin yer aldığı önemli bitkilerdir (Smith ve Bores, 1997; Platel ve Srinivasan, 1997).

Brokoli, karnabahar ve lahana gibi bitkisel besinlerin kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Kanser önleyici etkileri içerdikleri glukozinolatlara bağlanmıştır (Dillard ve German, 2000). İndol, izotiyosiyanat ve sulforafan gibi fitokimyasallar hücrese DNA zedelenmesini baskılayan veya bloke eden enzimleri tetikler, tümör büyüklüğünü ve östrojen benzeri hormonların etkinliğini azalttıkları bildirilmiştir (Hasler, 2002).

4.11. İzotiyosiyanatlar

En yaygın olarak bilinen etkisi DNA hasarını önlemedeki başarısıdır. Bu işlevi enzimsel aktiviteleri yönlendirerek gerçekleştirdikleri sanılmakta; izotiyosiyanatların su teresi, turp, lahana gibi kaynaklarda önemli düzeyde bulunduğu bildirilmektedir (Stoner ve Morse, 1997).

İzotiyosiyanatlar (sulforahane, indole 3-carbinol ve allyl isothiocyanates gibi) büyüme inhibisyonuna ve apoptose neden olan kanser hücrelerinde hücrese sinyal iletimi yolu üzerine

ve biyotransformasyon enzimleri üzerine etkileri sayesinde kanserojen kimyasal metabolizmayı modifiye ederek kanser hücrelerini azaltmaktadırlar (Li, 2005).

4.12. Sülfidler

Toksik etkili endojen ve eksojen kimyasal maddelerin kendileri ve metabolitlerinin vücuttan atılmasında rol alan, glutasyon transferaz, NADPH ve quinon redüktaz gibi detoksifikasyon enzimlerinin aktivitesini artırdıkları, ayrıca antioksidan savunmada yer aldıkları saptanmış olup sarımsak, soğan, frenk soğanı, pırasa, ananas, ve brokoliden önemli düzeylerde izole edilmişlerdir (Balch, 1997; Fahey ve ark., 1997).

Sarımsak (*Allium sativum*) uzun yıllar tıbbi amaçlı olarak kullanılmıştır. Etkisinden sorumlu kimyasal maddeler allisin, allilik sülfidler gibi organosülfür bileşikleridir. Soğan ve sarımsakta bulunan allilik sülfidler immün sistemi güçlendirir, karsinogenlerin atılımını artırır, tümör hücre çoğalmasını baskılayan enzimleri uyarır ve serum kolesterol düzeylerini azaltır (Position of the American Dietetic Association, 1995). Çin'de geniş bir grupta yürütülen bir vaka-kontrol çalışması, soğan ve sarımsak tüketimi ile mide kanseri gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kırk bin menopoza girmiş hanımda yapılan bir çalışmada sarımsak tüketiminin kolon kanserine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (Takezaki ve ark., 1999). Fakat sarımsağın en iyi bilinen etkisinin kolesterolü düşürücü bir etkisinin olmasıdır. Klinik çalışmalarda orta derecede kan basıncını düşürücü etkiside saptanmıştır (Durak ve ark., 2004).

Narenciyeler, havuç ve lifli yeşil sebzeler, aynı zamanda karotenoidler, glikozinolatlar, fitosteroller, saponinler, terpenler, fitoöstrojenler, flavonlar, proteaz inhibitörleri, fenolik asitlerden oluşan fitokimyasallarca da önemli kaynaklardır (Fahey ve ark., 1997).

Diğer taraftan narenciyeler genel olarak vücudu koruyucu enzimsel işlevleri hem üretim hem de aktivite aşamasında destekleyen bir fitokimyasal madde olan limonene de zengindir (Balch, 1997).

4.13. Ellagik Asit

Kremi sarı renkli kristal yapıya sahip bir polifenol olan ellagik asit, bitkilerin kendilerini haşerat ve hastalık faktörlerinden korunmak için salgılanan bir fitokimyasal olup bir çok bitkide bulunmaktadır. Ellagik asit bitkilerde şekere bağlı ellagitanin formunda bulunur. (Berberi ve ark., 1997).

Antioksidan sistem aktivitesini artırmak suretiyle kirli hava, sigara dumanı ve organik madde yanık ürünlerinin hücre DNA'sına zararlı etkilerini önlemede ellagik asidin etkinliği öne çıkarılmaktadır. (Labrecque ve ark., 2005) Antioksidan, antimutajen ve antikanser özelliklere sahip olduğu; göğüs, yemek borusu, cilt, bağırsak, prostat ve pankreas kanserlerinde antikanser etkisinin yüksekliği bildirilmiştir (Falsaperla ve ark., 2005; Harttig ve ark.,1996;Kresty ve ark.,2001) Ellagik asit P53 geninin kanser hücrelerince yok edilmesini engellemektedir. Ellagik asit kansere neden olan moleküllere bağlanarak onları etkisizleştirebilir. Bir fitokimyasal olarak ellagik asidin P450 enzim aktivitesi ve butil hidroksi toluen işlevlerini desteklediği, kas sarkoplazmik retikulumundan kalsiyumun salınımında etkin bir kontrole sahip olduğu düşünülmektedir. (Soni ve ark., 1997)Başlıca kaynakları arasında ahudutu, üzüm, elma, çilek, hint safranı, böğürtlen, kızılçık, nar gibi kırmızı meyveler ve cevizde bulunur. En yüksek seviyede ahudutunda bulunur (Berberi ve ark., 1997).

4.14. Quarsetin

Daha çok üzüm çekirdeğinde bulunan, meyve ve sebzelerin rengini oluşturan Quercetin güçlü antioksidanlar arasında sayılmaktadır (Ergüzel, 2006). En önemli biyolojik işlevi metabolizma hızlandırmak olarak tanımlanan quercetin, lökosit adhezyon ve aktivasyonunu azaltmakta, hücrel oksijen radikali oluşumunu önlemekte, lipid peroksidasyonuna karşı önemli derecede koruma sağlamaktadır (Göktepe, 2012).

SONUÇ

Bitkiler ve fitokimyasallardan yararlanırken önceliğimiz sağlık ve çevredir. Antioksidan fitokimyasalların, diğer antioksidanlar gibi güvenli kullanım şekil ve miktarı mutlaka somut ve rakamsal veri haline getirilmelidir. Sebze, tahıl ve meyveler mümkün olduğunca pestisid ve diğer toksik bileşiklerden uzak "organik" formlarında tercih edilmeli, kimyasal özelliklerini kaybetmeden tüketilmeli, rastgele fitokimyasal alım alışkanlıklarına karşı önlem alınmalıdır. Bu yaklaşımların yaygınlaşması, sağlığımızı bekleyen pek çok riskin önlenmesi adına önemlidir. Araştırmacıların ise, artık bir maddenin antioksidan olup olmadığından çok antioksidan etkisi belirlenmiş fitokimyasalların güvenli dozlarını, spesifik hedef dokularını ve hangi durumlarda nasıl kullanılmasına yönelik antioksidan güvenliği ana temalı araştırmalara

yönelmeleri büyük bir bilimsel açığı kapatmaya ivme sağlayacaktır. Bilinen fitokimyasalların her bir hastalık için koruyucu ve onarıcı etkileri ile bu etkiler için gerekli tür spesifik kullanım miktarları bu kapsamda belirlenmeli, bu çalışmalarda bitki ekstraktından ziyade, ağırlıklı olarak bir fitokimyasaldan oluşan özütler kullanılmalıdır. Fitokimyasal maddeleri alternatif medikal preparat olarak tanımlamak yerine, organizmayı ve fizyolojik süreçleri destekleyici kimyasallar olarak görmeli, onların fizyolojik tabloyu ve homeostazisi koruyucu özellikleri ile, hastalıklarda doku ve organ spesifik etkileri tespit edilmelidir.

Biyoaktif fitokimyasallar içeren tıbbi ve aromatik bitkilerle ilgili tarım uygulamaları, üretim yöntemleri de dahil olmak üzere çevresel faktörler, iklim, hasat öncesi ve sonrası işlemler gibi fitokimyasal konsantrasyonunu etkileyebilecek faktörlerin antioksidan biyosentezi üzerinde büyük etkiye sahip olabileceği düşünüldüğünde, bunların yüksek standartlarının oluşturulması, antioksidan fitokimyasalların konsantrasyonunu artırmada, raf ömrünü uzatmada ve oksidatif hastalıkların insidansını azaltmada spesifik antioksidan modülasyona sahip bir bitki veya meyvenin bir araç olarak kullanılabilmesine imkan tanıyabilir.

KAYNAKLAR

- Akalın E, Pimenov M.** "Ferulago trojana (Umbelliferae), a new species from western Turkey", Botanical Journal of the Linnean Society", 2004. 146, 499-504
- Aksoy M.** Fitokimyasallar: Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü Kitabı. 2007 1. Baskı. ISBN: 975-8322-19-2 Ankara ss: 193-194.
- Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CLJr, Morgan TM, Burke GL.** Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factor without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. 1996. J. Nutr. 126: 43-50.
- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG.** Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. 2000 Toxicology.;148:187-97.

- Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Baghchi M, Tran MX, Stohs SJ.** Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. 1997. *Resr Commun Mol Pathol Pharmacol* 95(2): 179-89.
- Balch JF, Balch PA.** Prescription for Nutritional Healing. 2nd edition, Avery Publication, USA, 1997 p: 5-9.
- Berberi BI, Lahauratate P, Lah auratate V, Camelin JC, Guibert J, Brill A**Mechanism of action sarcoplasmic calcium uptake activators: discrimination between sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ + ATPase an phosph olomban interaction. 1997 *Eur J Biochem* 247(3): 801-9.
- Bohr VA.** Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. 2002 *Free Radical Bio. Med.*, 32 (9), 804- 812.
- Bushway AA, Hu W, Shupp JM.** Quality characteristics of five disease resistant apple cultivars. 2002 *J. Amer. Pomol. Soc.* 56(2):94-105.
- Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo MS, Folador P, Damazio RG.** Flavonoids: Prospective Drug Candidates. 2008 *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 8(13): 1429–1440.
- Cheeke PR, Piacente S, Oleszek W.** Anti-inflammatory And Anti-arthritis Effects Of *Yucca schidigera*: A review. *Journal of Inflammation.* 2006 3 (6) 1-7.
- Choe E, Min DB.** Chemistry and reactions of reactive oxygen species
- Choi W, Benzig F, Collins A, Hannigon M, Strain J.** Vitamin C and E: Acut interactive effects on biomarkers of antioxidant defance and oxidative stres. 2004 *Mutation Research.* 551: 109-117 .
- Cook T, Reddy MB, Burri J, Jullerat MA, Hurrell RF.** The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. *Am J Clin Nutr* 1997 - 65(4): 944-9.
- Bast A, Haenen GRMM.** The toxicity of antioxidants and their metabolites. 2002 *Enviromental Toxicology and Pharmacology*, 11: 251-258.
- Benthath A, Rusznyak ST, Szent-Györgyi A.** Vitamin 1937 P. *Nature* 139 (3512): 326–327. doi:10.1038/139326b0
- Cooke M S, Evans MD, Mistry N, Lunec J.** Role of dietary antioxidants in the prevention of in vivo oxidative DNA damage *Nutrition Research Reviews* (2002), 15, 19–41
- Cornwell T, Cohick W, Raskin I.** Dietary phytoestrogens and health. 2004. *Phytochemistry*, 65: 995–1016.
- Cushnie TP, Lamb AJ.** Antimicrobial activity of flavonoids. 2005 *International Journal of Antimicrobial Agents* 26 (5): 343–356.
- Cushnie TP, Lamb AJ.** Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. 2011 *International Journal of Antimicrobial Agents* 38 (2): 99–107.
- De Sousa RR, Queiroz KC, Souza AC, Gurgueira SA, Augusto AC, Miranda MA.** Phosphoprotein levels, MAPK activities and NFkappaB expression are affected by fisetin. 2007 *J Enzyme Inhib Med Chem* 22 (4): 439–444.
- Delgado-Vargas F, Pakırmızıes-López O.** Natural colorants for food and nutraceutical uses. CRC Press, 2003.
- Dillard CJ, German JB.** Phytochemicals: nutraceuticals and human health. *J Sci Food Agric.* 2000 - 80: 1744-1756.
- Disilvestro RA.** Flavonoids as Antioxidants.p:127-138. In: *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*, 2001 Edit.: R.E.C. Wildman, CRC Press, ISBN: 0 8493 8734 5, USA.
- Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ.** The use of antioxidant therapies during chemotherapy. 2003 *Gynecol Oncol.* 88: 434-439.

- Durak I, Kavutcu M, Aytac B.** Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. 2004 J Nutr Biochem 15: 373-377.
- Dündar Y.** Fitokimyasallar Ve Sağlıklı Yaşam. 2001 Kocatepe Tıp Dergisi 2: 131-138.
- Eberhardt MV, Lee CY, Liu RH.** Antioxidant activity of fresh apples. 2000 Nature 405:903-904
- Erdemoglu N, Akalin E, Akgoc M.** "Comparision of the Seed Oils of *Ferulago trachycarpa* Boiss. Different Localities with Respect to Fatty Acids", Martinus Nijhoff Publishers 2008 Rec. Nat. Prod. 2:1, 13-18.
- Ergüzel ET.** Quercetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon)'in Bakır (II) ve Çinko (II) Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Tayini. 2006 Yüksek Lisans. İstanbul: Marmara Üniversitesi.
- Esselen M, Fritz J, Hutter M, Marko D.** Delphinidin Modulates the DNA-Damaging Properties of Topoisomerase II Poisons. 2009. Chemical Research in Toxicology 22 (3): 554-64.
- Fahey JW, Zhang Y, Talalay P.** Broccoli sprouts an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. 1997 Proc Nat Acad Sci 94(19): 10367-72.
- Falsaperla M, Morgia G, Tartarone A, Ardito R, Romano G.** Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate. *Eur Urol.* 2005; 47:449-454.
- Fang YZ, Yang S, Wu G.** Free radicals, antioxidants and nutrition. 2002 Nutrition, 18: 872-879.
- Fantal AG.** Reactive oxygen species in developmental toxicity: Review and hypothesis. 1996 Teratology, 53, 96-217.
- Fernandes A, Cromorty D, Albercht C, Jonson C.** The antioxidant potential of *sutherlandia frutescens*. 2004 Journal of Ethnopharmacology. 95: 1-5.
- Fidan AF, Dündar Y.** The Hypocholesterolemic and Antioxidant Effects of *Yucca schidigera* and Its Saponins and Phenolic Matters. 2007 Lalahan Hay. Arast. Enst. Derg. 2007, 47 (2) 31 - 39.
- Foods highest in lycopene,** Nutrition Data, USDA Nutrient Database. 2014. Retrieved 2014-08-19
- Fridovich I.** In free radical in biology; Pryor, W.A., Ed; 1976 Academic: New York,1, 239-271.
- Friedman M.** Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas .2007 Molecular Nutrition and Food Research 51 (1): 116-134.
- Fuhrman B, Buch S, Vaya J, Belinky PA, Coleman R, Hayekt AM.** Licorice extract and its major polyphenol glabridin protect low-density lipoprotein against lipid peroxidation. 1997 Am J Clin Nutr 66(2): 26775.
- Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN.** Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract. Ophthalmology. 2001 Nov;108 (11):1992-98.
- Garcia-Gimeno RM, Zurera Cosano G.** Determination of ready to eat vegetable salad shelf life. 1997 Int Food Microbiol 36(1): 31-8.
- George Perry, Adam D, Cash Mark A. Smith** Alzheimer Disease and Oxidative Stress J Biomed Biotechnol. 2002; 2(3): 120-123.
- Gilbert DL, Colton CA.** Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Inter disciplinary Approach: Kluwer academic publishers. 2002
- Gould EM, Rembold CM, Murphy RA.** Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, reduces Ca²⁺ mobilization in swine carotid media. 1995 Am. J. Physio. 37: 1425-1429.
- Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y.** Algal antioksidanlar. 2006 Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi, 23: 85-89.
- Göktepe M.** Quercetin uygulamasının egzersiz, serbest radikal ve antioksidan enzim düzeyleri

üzerine etkisi. 2012 Doktora tezi Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Green tea extract. University Of Maryland Medical Center. Complementary and Alternative Medicine Guide, 31 July 2013

Gülçin İ. Antioxidant activity of L-adrenaline: A structure–activity insight. 2009 *Chemico-Biological Interactions*, 179, 71-80.

Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. 2000 *FEBS Letters*, 486, 10-13.

Harttig U, Hendricks JD, Stoner GD, Bailey GS. Organ specific, protocol dependent modulation of 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene carcinogenesis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by dietary ellagic acid. *Carcinogenesis*.1996;17:2403-2409.

Hasler CM. Functional foods: benefits, concerns and challenges – a position paper from the American Council on Science and Health. 2002 *J Nutr*; 132: 3772-3781.

Hendry GAF, Houghton JD. Natural food colorants, 2 nd edition, Blackie Academic Press, 1996 in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006 46: 1-22.

İnan Y, Gül M. Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul. 2001

Kandas NO, Maarten CB. Chemoprevention of prostate cancer: Natural compounds, antiandrogens, and antioxidants. *J Carcinog* 2011, 10:27

Kardinaal AF, Waalkens-Berendsen DH, Arts CJ. Pseudo-estrogens in the diet: health benefits and safety concerns. 1997 *Trends Food Sci Technol*; 8: 327-333.

Kawsar SMA, Huq E, Nahar N, Ozeki Y. Identification and quantification of phenolic acids in *Macrotyloma uniflorum* by reversed phase HPLC. *Am. J. Plant Physiol.*, 3: 165-172, 2008, doi:10.3923/ajpp.2008.165.172

Keha E, Küfrevioğlu Öİ. Biyokimya, Aktif Yayınevi, Erzurum. 2000

Kelly G, Husband A, Waring M, Monograph: Phenolic Phytoestrogens. 1998 *Nat. Prod. Res. Consult.* Pp: 11.

Koca N, Karadeniz F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. 2003 *Gıda Mühendisliği Dergisi* 16:

Kresty LA, Morse MA, Morgan C. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilized black raspberries. *Cancer Res.* 2001;61:6112-6119.

Labrecque L, Lamy S, Chapus A. Combined inhibition of PDGF and VEGF receptors by ellagic acid, a dietary-derived phenolic compound. *Carcinogenesis*. 2005;26:821-826.

Lauro GJ, Francis FJ. Natural Food colours, Science and technology. IFT Basic Symposium Series 14, Marcel Dekker, 2000.

Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. 1991 *Lancet*; 337: 1197-1200.

Li Z. Computational fluid–structure-interaction analyses applied to stented aneurysms. Ph.D. Thesis, MAE Department, NC State University, Raleigh, NC, USA. 2005.

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health *Pharmacogn Rev.* 2010 Jul-Dec; 4(8): 118–126.

Magee JP, Rowland R. Phytoestrogens, their mechanism of action; current evidence for a role in breast and prostate cancer. 2004. *Br J Nutr.*, 91: 513–531.

Manna C, Galletti P, Culliola V, Moltedo O, Leone A, Zappia V. The protective effect of olive oil polyphenol-ethanol counteracts reactive oxygen metabolite-induced cytotoxicity in Caco cells. 1997 *J Nutr* 127(2): 286-92.

Manner S, Skogman M, Goeres D, Vuorela P, Fallarero A Systematic exploration of natural and synthetic flavonoids for the inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilms. 2013 *International Journal of Molecular Sciences* 14 (10): 19434–19451.

- Michanovicz LL, Adlercreutz H, Bradlow HL.** Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. 1997 *J Ant Cancer Inst* 89(10):718-23.
- Mobh, Shiro** "Research for Vitamin P". 1938 *The Journal of Biochemistry* 29 (3): 487–501
- Nkondjock A, Ghadirian P, Johnson KC, Krewski D.** Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. 2005 *J Nutr*;135(3):592-7.
- Nordberg J, Arner ESJ.** Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. 2001 *Free Radical Biology and Medicine* 31: 1287-1312.
- Ososki AL, Kennelly EJ.** Phytoestrogens: a review of the present state of research. 2003 *Phytother Res*; 17:845-869.
- Pirinççioğlu M, Kızıl G, Kızıl M, Özdemir G, Kanay Z, Ketani M.** "Protective effect of Öküzgözü (*Vitis vinifera* L. cv.) grape juice against carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats" 2012 *J of Science of Food and Agriculture. Food Funct.*3,668.
- Platel K, Srinivasan K.** Plant in the management of diabetes mellitus: vegetables as potential as hypoglycemic agents. 1997 *Nahrung* 41(2): 68-74.
- Position of the American Dietetic Association:** phytochemicals and functional foods. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 493-496.
- Rad CV, Wang CX, Simi B, Lubet R, Kell G, Steele V, Reddy BS.** 137 Enhancement of experimental colon cancer by genistein. 1997 *Cancer Res* 57(17): 3717-22.
- Rao AV, Ray MR, Rao LG.** Lycopene. *Adv Food* 2006 *Nutr Res*;51:99-164.
- Rao AV, Rao LG.** Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007; 55: 207–16.
- Rao AV.** Processed tomato products as a source of dietary lycopene: bioavailability and antioxidant properties. 2004 *Can J Diet Pract Res*;65(4):161-5.
- Ren S, Lien EJ.** Natural products and their derivatives as cancer chemopreventive agents. 1997 *Prog Drug Res* 48: 147-71.
- Schuijer M, Sies H, Illek B, Fischer H.** Cocoa-related flavonoids inhibit CFTR-mediated chloride transport across T84 human colon epithelia. 2005 *J. Nutr.* 135 (10): 2320–5.
- Skibola CF, Smith MT.** Potential health impacts of excessive flavonoid intake. 2000 *Free Radical Biology and Medicine*, 29: 375-383.
- Smith CP, Bores GM, Petkow L.** Pharmacological activity and safety profile of P10358, an orally active acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease. 1997 *J Pharmacol Exp Ther* 280 (2): 710-20.
- Soni KB, Lahiri M, Chackradeo P, Bhide SV, Kuttan R.** Protective effect of food additives on aflatoxin induced mutagenicity and hepatocarcinogenicity. 1997 *Cancer Lett* 115(2): 129-33.
- Stoner GD, Morse MA.** Isothiocyanates and plant polyphenols as inhibitors of lung and esophageal cancer. 1997 *Cancer Lett* 114(2):113-9.
- Sun T, Hu C.** Antioxidant activities of buckwheat extracts. 2005 *Food Chemistry*. 90: 743-749.
- Şanlıtürk Ş, Mehmetoğlu İ, Kurban S, Yazıcı M.** Esansiyel hipertansiyon hastalarında serum koenzim Q1 (CoQ1) ve homosistein düzeylerinin araştırılması 2010 *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*;22(3):284-8
- Tagashira M, Uchiyama K, Yoshimura T, Shrota M, Vemitsu N.** Inhibition by hop bract polyphenols of cellular adherence and water-insoluble glucan synthesis of mutants streptococci. 1997 *Biosci Biotechnol Biochem* 61 (2): 332-5.
- Takezaki T, Gao CM, Ding JH, Liu TK, Li MS, Tajima K.** Comparative study of lifestyles of residents in high and low risk areas for gastric cancer in Jiangsu Province, China, with special reference to allium vegetables. 1999 *J Epidemiol* 9: 297-305.

- Tang X, Edenharder R.** Inhibition of the mutagenicity of 2-nitrofluorene by vitamins, porphyrins and related compounds and vegetable and fruit juices and solvent extracts. 1997 *Food Chem Toxicol* 35(3&4): 373-8.
- Tekin Yalçın G.** Flavonoidlerin Kanser Hücrelerine Etkisi Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2013
- Torronen R, Hakkinen S, Karenlampi S, Mykkanen H.** Flavonoids and phenolic acids in selected berries. 1997 *Cancer Lett* 194(1&2): 191-2.
- Tsao R, Khanizadeh S, Dale A.** Designer fruits and vegetables with enriched phytochemicals for human health. 2006 *Can. J. Plant Sci.* 86(3):773-786
- Tsugane S, Tsuda M, Gey F, Watanabe S.** Cross-sectional study with multiple measurements of biological markers for assessing stomach cancer risks at the population level. 1992 *Environ Health Perspect*;98:207-10.
- Van der Sluis AA, Dekker M, Skrede G, Jongen WMF.** Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. 2002 1. Effect of existing production methods. *J. Agric. Food Chem.* 50: 7211-7219
- Van Hethof KH, Deboer HS, Wiseman SA, Lien N, Westrate JA, Tijburg LB.** Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. 1997 *Am J Clin Nutr* 66(5):1125-32.
- Von Sonntag C.** Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair. 2006 Verlag Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Wang Y, Chien Y, Pan T.** Effect of dietary supplementation of carotenoids on survival, growth, pigmentation, and antioxidant capacity of characins, *Hypssobrycon callistus*. 2006 *Aquaculture.* 261: 641-648.
- Weber G, Shen F, Prajda N, Yang H, Li W, Yeh A.** Regulation of the signal transduction program by drugs. 1997 *Adv Enzyme Regul* 37: 35-55.
- Wilson T, Temple NJ.** Health benefits of soy isoflavones. *Nutritional Health Strategies for Disease Prevention.* 2001. Humana Press Inc., Totowa. pp. 75-85
- Wiseman H, Halliwell B.** Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. 1996 *Biochem J*; 313: 17-29.
- Yamamoto Y, Gaynor RB.** Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. 2001 *Journal of Clinical Investigation* 107 (2): 135-42
- Yerer BM.** Sirkadiyen ritme bağlı olarak fizyolojik melatonin seviyesindeki değişikliklerin göz ve beyin dokusunda antioksidan önemi. 2006 Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.