

Flavonoidler ve Sağlık Üzerine Etkileri

Merve ATINÇ¹, İdrani KALKAN²

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Güvenliği ve Beslenme Programı

²İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Özet

Dünya üzerinde artan kronik hastalık oranları sağlıklı beslenme için çeşitli arayışları zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda fonksiyonel gıda kavramı önem kazanmıştır. Fonksiyonel gıdalar vücudun temel beslenmenin ötesinde insan fizyolojisi ve metabolik fonksiyonları üzerinde ilave faydalar sağlayan, hastalıklardan korunmada ve daha sağlıklı bir yaşama ulaşmada etkinlik gösteren gıdalar veya gıda bileşenleridir. Polifenollerin fonksiyonel gıda bileşeni olarak kabul edilen ve sağlık etkileri in vitro çalışmalarla kanıtlanmıştır. Son yıllarda en çok araştırılan polifenollerin büyük bir kısmını flavonoidler oluşturmaktadır. Flavonoidler antioksidan, antimutajenik, antiproliferatif, antitümör, antiviral ve antiinflamatuvar özellikleriyle dikkat çekmektedir. Günümüzde 5000'in üzerinde flavonoid tanımlanmış olup meyve, sebze, hububat, çay, kırmızı şarap ve kakaoda bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı flavonoidlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerine vurgu yapmak, özellikleri, yapısı, etki mekanizması, fonksiyonu ve kaynakları hakkında bilgi vermektir.

***Anahtar Kelimeler:** Flavanoid, fonksiyonel gıda, polifenol*

Flavonoids in food and their health benefits

Abstract

Increasing rates of chronic disease worldwide have necessitated various searches for healthy nutrition. In this context, the concept of functional food has gained importance. Functional foods are food or food ingredients that provide additional benefits to human physiology and metabolic functions beyond the basic nutrition of the body, which are effective in protecting against disease and achieving a healthier life. The health effects of polyphenols considered to be functional food components have been demonstrated in vitro studies. Most of the polyphenols investigated are flavonoids in recent years. Flavonoids are noted for their antioxidant, antimutagenic, antiproliferative, antitumor, antiviral and antiinflammatory properties. Today more than 5,000 flavonoids are defined, including fruits, vegetables, cereals, tea, red wine and cocoa. The aim of this study is to emphasize the effects of flavonoids on human health, to give information about its properties, structure, mechanism of action, function and resources.

***Keywords:** Flavanoids, functional food, polifenols*

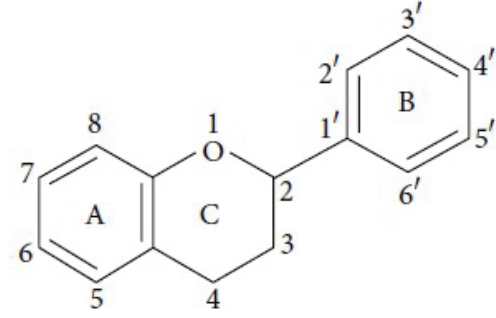
GİRİŞ

Flavonoidler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan ve bitkilerde bulunan düşük molekül ağırlıklı doğal bileşiklerdir (**Felicia ve ark., 1997; Sghaiera ve ark., 2011**). Flavonoidlerle ilgili ilk çalışmalar, 1936'da Szent-Georgye ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır. İskorbüt hastası kobayları biber ve turunçgil kabuklarından elde ettikleri preparatlarla tedavi etmiş ve tedavi sonucunda iyileştirmişlerdir. Flavonoidler ilk olarak vitamin P olarak adlandırılmıştır. Fakat bu konuda yapılmış olan çalışmaları, zaman içerisinde kanıtlanmış çeşitli çalışmalarla beraber farklı flavonoid çalışmaları takip etmiştir. Amerikan Biyokimya Birliği ve Amerikan Beslenme Enstitüsü, vitamin P terimini 1950'de vitamin aktivitesi sergilemediğinden dolayı kaldırmıştır. Günümüzde flavonoidler olarak bilinmekle birlikte doğal biyolojik aktivite sergilediğinden bioflavonoidler olarak da adlandırılır (**Chichester ve ark., 1981**).

Flavonoidlerin Yapısı

Turunçgillerden izole edilen flavonoidler fenolik yapılarıyla doğal bileşenler içeren bir gruptur. Flavonoid iskeleti heterosiklik (C) halka ile bir zincirle bağlanmış iki fenolik halka içeren 15 karbon iskeletine bağlıdır (Şekil 1). Bazen bu üç karbonlu zincir açık olabilir. Flavonoid iskeleti flavonoidlerin karakteristik özelliklerini bu heterosiklik halka belirler (**Kocabaş, 2008**).

Flavonoidler, bitkilerde sekonder metabolit olarak bitki yaşamıyla ilgili birçok işlevden sorumludur. İnsan diyetinde en yaygın fenolik bileşiklerdir ve şu ana kadar 5000'den fazla farklı flavonoid tanımlanmıştır (**Bronze ve ark., 2012**).



Şekil 1. Flavonoid iskeleti

Flavonoidler çeşitli sınıflara ayrılırlar ve genel olarak 6 temel flavonoid sınıfı bildirilmektedir. Bunlar; flavonlar (apigenin), flavononlar (eriodictyol, hespeterin and narengenin), flavonoller (quercetin, kaempferol, myricetin ve isohamnetin), isoflavonoidler (genistein daidzein), antosiyaninler (cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, petunidin, peonidin) ve flavanoller (epikateşin, proantosiyanidin)'dir (**Peterson ve Dwyer, 1998**).

Flavonoidler, biyolojik etkilerini belirlemede önemli olan bazı ortak yapısal özellikleri ve fizikokimyasal özellikleri paylaşırlar. Örneğin, bitkilerdeki antosiyaninler, pigment olarak renk verirler ve hayvanlar tarafından tozlanma, gübreleme ve tohum dağılımı sağlarlar (**Harborne, 1988**). Flavonoidler, genç yapraklarda, antioksidanlarda, enzim inhibitörlerinde ve toksik maddelerin öncüllerinde zararlı UV ışınlarına karşı hafif bir ekran görevi görebilir ve patojenlere karşı direnç sağlayabilir. Buna ek olarak, flavonoidler fotosensitizasyon ve enerji aktarım bileşikleri olarak işlev görebilir.

Flavonoidlerin Gıdalarda Varlığı

Pek çok gıda kaynağı flavonoid içermektedir. Meyve ve sebzeler, çay, kahve ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunmaktadır. Temel kaynakları, meyveler (örn. narenciye meyveleri, kuşburnu, kayısı,

vişne, üzümler, elma, kuş üzümü, yaban mersini), sebzeler (örn. soğan, yeşil biber, brokoli, domates, ıspanak), içecekler (kırmızı şarap, kahve, çay), kahve çekirdeği, soya ürünleri ve baharatlardır (**Viskupicova ve ark., 2008; Sultana ve Anwar, 2008**). Bu kaynaklar flavanoidlerin alt sınıflarıyla birlikte Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Flavanoidlerin sınıflandırılması, çeşidi ve gıda kaynağı (**Arts ve ark., 1999, 2001; Wang ve ark., 2009**)

Sınıf	Flavanoid	Gıda Kaynağı
Flavanol	Kateşin, Epikateşin, Epigallokateşin	Meyve çeşitleri, çay, çikolata
Flavon	Chrysin, apigenin, Rutin, luteolin, and luteolin glükozit	Meyve çeşitleri, kırmızı şarap, karabuğday, domates, kırmızıbiber
Flavanol	Kaempferol, quercetin, myricetin, and tamarixetin	Soğan, kırmızı şarap, zeytinyağı, dutsu meyveler, greyfurt
Flavanon	Naringin, naringenin, taxifolin ve hesperidin	Turunçgiller, limon
Isoflavone	Genistin, daidzin	Soya fasulyesi
Anthocyanidin	Apigenidin, cyanidin	Kiraz, çilek, dutsu meyveler

Flavanoidler; gıdalarda genellikle renk, tat, yağ oksidasyonunun engellenmesi, vitamin ve enzimlerin korunmasından sorumludur (**Yao ve ark., 2004**).

Gıdalardaki flavanoid miktarı, gıdanın işleme şekline göre farklılık göstermektedir. Bu

konuda pek çok çalışma mevcuttur. Örneğin işlenmiş meyve ve sebze öncelikle kabuk, sap, çekirdek gibi kısımlarından ayrılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar, özellikle çekirdek ve kabuk kısmının uzaklaştırılması ile meyve sebzelerdeki antioksidan kaynaklarında önemli kayıpların meydana geldiğini ortaya koymaktadır (**Peschel ve ark., 2006; Çapanoğlu ve ark., 2008**). **Skrede ve ark. (2000)**’nın yaptığı çalışmada yaban mersinindeki antosiyaninlerin yaklaşık olarak %20’sinin meyve suyu hazırlama işleminden sonra presden çıkan posada bulunduğu görülmüştür. Dolayısıyla gıdanın üretim aşamalarında son üründe besin kayıplarını azaltmak için işleme özelliklerine dikkat edilmelidir.

Flavanoid Metabolizması ve Biyolojik Aktivitesi

Önceleri renk, tat, bitki fizyolojisine etkileriyle çalışılan flavanoidler, insan ve hayvanlar üzerindeki sağlıklı etkileriyle dikkat çektikten sonra biyolojik aktiviteleri ve metabolizmaları üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Szent-Georgye ve ark. (1936)’nın iskorbüt hastası kobaylar üzerinde başarılı olmasıyla başlanan flavanoid çalışmalarını, 1955-1977 yılları arasındaki pek çok çalışmada vasküler sistem üzerindeki etki çalışmaları takip etmiştir (**Chichester ve ark., 1981**).

Flavanoidler aglikon veya glikozid yapıda bulunmaktadır. Flavanoidlerin gıdalarda baskın olan formu glikozid şeklinde olanıdır. Bu formun bağırsaklardan emilimi ise yalın formuna göre daha güçtür. Flavanoid glikozitleri bağırsağa girmeden önce şeker kısmından ayrılmakta, aglikonları ise hücre membranlarından serbestçe geçebilmektedir (**De Pascual-Teresa ve ark., 2007; Viskupicova ve ark., 2008**). Buna karşın, beslenme yoluyla alınan flavanoidlerin, yapısal

olarak çoğunun şekere bağlı durumda olması nedeniyle, emilimi ihmal edilebilir düzeydedir. Önceden bağırsak duvarında glikozidik bağları parçalayabilecek özellikte bir enzim salgılanmadığı için sadece aglikonların serbestçe kan yoluyla bağırsak duvarından geçmesi beklenmekteydi. Ancak, yapılan çalışmalar bazı flavonoidlerin biyoyararlılıklarının daha önceden inanıldığından çok daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Award ve ark., 2006; McDougall ve ark. 2005; Ross ve ark., 2002).

Flavonoidlerin Günlük Diyetlerde Alımı

Sampson ve ark. (2000) çalışmalarında ABD'deki günlük flavonol ve flavon alım miktarını, kadınlar ve erkekler için sırasıyla 20 ve 22 mg/gün olarak belirlemişlerdir. Hertog ve ark. (1993) tarafından yapılan çalışmada ise Hollanda'daki flavonol ve flavon alımının 23 mg/gün olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada, Finlandiya için belirlenen flavanon alım miktarının 36.6 mg/gün (28.3 mg/ gün hesperetin ve 8.3 mg/gün naringenin) olduğu belirtilmiş, ancak büyük ölçüde turuncgillerde ve daha az miktarlarda aromatik bitkilerde bulunan avanonların alım miktarının kişisel beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak önemli derecede farklılık gösterebileceği de vurgulanmıştır (De Pascual ve ark 2007). Örneğin, bir porsiyon elmada toplam fenolik madde miktarı 400 mg armut ve üzümde 300 mg'dır. Yaban mersini ve kirazda 200-400 mg olarak; siyah çay, kahve, kırmızı şarap, beyaz şarap ve biranın 200 ml'sinde polifenol içeriği ise, sırasıyla 150-250 mg, 150-180 mg, 200-500 mg, 40-60 mg ve 50-100 mg olarak tahminlenmektedir. Bitter çikolatanın 40 g porsiyonundaki toplam fenol içeriği ise 340 mg olarak belirlenmiştir. Bu gıdaların bir porsiyonu için belirlenen toplam fenolik madde içeriği dikkate alındığında, meyve ve sebzelerden, dengeli bir diyet için tavsiye edilen şekilde günlük 9 porsiyon

tüketilmesi beklenmektedir. Bunun yanında normal miktarlarda çay, kahve, şarap, bira veya çikolata tüketimi ile fenolik maddelerin günlük alım miktarının 1000 mg ve üzerinde olması beklenmektedir (Lotito ve Frei, 2006).

Flavonoidlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Flavonoidler; antioksidan, antimitojenik, antiproliferatif, antitümör, antiviral ve antienflamatuar gibi özellikleriyle dikkat çekmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser riskini düşürmesi yönüyle flavonoid bileşiklerinin önemini göstermiştir (Garcia-Lafuente, 2009; Wang ve ark., 2009).

İnsan yaşamı için olmazsa olmaz bir öneme sahip olan oksijenin, normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda ciddi bir zarar oluşturma potansiyeline sahiptir (Diplock, 1994). Flavonoidler serbest radikallerle reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirirler. Bu etki fenolik antioksidan (AH), lipid radikallere, hızla H⁺ vermesi şeklinde lipid oksidasyonu ile gerçekleşir. Görevi lipid peroksi (ROO⁻) ve alkoksil (RO⁻) radikalini parçalamak ve böylece lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktır. Sonuçta oluşan fenoksi radikali yeni bir serbest radikal oluşumunu başlatmamalı veya zincir reaksiyonu ile hızlı bir oksidasyona maruz kalmamalıdır. Bu yönden fenolik antioksidanlar mükemmel H⁺ ve e⁻ donörleridir. Oluşan fenoksi radikali aromatik halka etrafında çiftlenmemiş elektronların lokalizasyon değişiklikleri ile dengelenir. Bir fenolün orto veya para pozisyonundaki 2, OH- grubu onun antioksidan aktivitesini artırır. Flavonoidlerin bakır iyonlarıyla kompleks oluşturma kabiliyeti gösterilmiştir. Bu kompleks oluşumu, antioksidan etkilerine bağlanabilir. Metal iyon şelasyonu katalitik olarak inaktivasyon sağlar

(Feredioon ve ark., 1992; Rice-Evans ve ark., 1996).

Craig (1999) tarafından yapılan bir çalışmada çayda bulunan flavonollerin C vitamininden 20 kez daha fazla antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Aterosklerosis ve kroner kalp hastalıklarından koruma etki mekanizması ise şöyle açıklanmaktadır; flavonoidler serbest radikalleri yakalayarak, siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ederek lipid peroksidasyonunu önlemek suretiyle aterosklerotik plakların büyümesini önlerler. Ayrıca antitrombotik etkisi nedeniyle aterosklerosisten korumaktadırlar **(Formica ve ark., 1995).**

Kueretin ve rutin gibi major flavonoidlerin, serum trigliserit seviyesini ve platelet agregasyonunu azaltarak antitrombolitik etki göstermeleri yanında kueretin, meme kansinomuunda p53 tümör supressör geninde azaltarak düzenleme yapar **(Morel ve ark. 1993).**

Yang ve ark. (2004)'nın çay tüketimi alışkanlığının Çin toplumunda hipertansiyon üzerindeki koruyucu etkisinin olup olmadığı ile ilgili yaptıkları çalışmada; günde 120 mL yeşil veya oolong çayı 1 yıldan fazla bir süre ile tüketen kişilerde hipertansiyon riskinin önemli derecede azaldığını bulmuşlardır.

Epidemiyolojik çalışmalar, kanser riskini düşürmesi yönüyle flavonoid bileşiklerinin önemini göstermiştir **(Garcia-Lafuente, 2009; Wangveark.,2009).** Hücre kültürü çalışmalarında da flavonoidlerin, kinaz aktivitesiyle apoptosiz induksiyonu ve proliferasyon inhibisyonu gibi çeşitli antikanser etkileri ortaya konmaya çalışılmıştır **(Wang ve ark 2009).** Antiproliferatif ve antioksidan olan, apoptozu indüklemesi yönüyle dikkat çeken hesperetin,

narenciye türlerinde bulunan ve flavonoid grubu bileşiklerinden olan bir flavanondur **(Choi, 2007; Lee ve ark., 2011; Sghaiera ve ark., 2011).** Hücre aktivasyonunda narenciye flavonoidlerinin birçok farmakolojik özellikleri tirozin kinaz gibi enzimleri inhibe etmesiyle ilişkilendirilebilir. Antikanser etkilerini; apoptoz, seçici sitotoksiste ve antiproliferatif eylemler aracılığıyla sergilemektedir **(Manthey 2001).** Yapılan çalışmalarda kolon **(Lee ve ark., 2011; Nalini ve ark., 2012), meme (Choi, 2007; Yang ve ark. 2011, Nalini ve ark., 2012),** gastrointestinal karsinoid **(Zarebczan ve ark., 2011)** hücre döngüsünü durdurarak hücreleri inhibe ettiği gösterilmiştir **(Michaud-Levesque ve ark., 2012).**

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar flavanoidlerin tüm bu özelliklerinin yanında ayrıca antidiyabetik ve obeziteye karşı etkilerini de ortaya koymaktadır. **Jennins ve ark. (2017)**'nin yaptığı çalışmada 2734 kadının kesitsel analizleri, antosiyaninlerin ve flavonollerin daha yüksek alımı, daha düşük yağ kütlesi ve azalmış merkezi adipoziteyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışma ise alışılmış çay tüketimi (10 yıl için ortalama 434 mL / gün), daha önce hiç çay tüketilmemesiyle karşılaştırıldığında düşük vücut yağı ve bel çevresi ile ilişkilendirilmiştir **(Wu ve ark., 2003).**

Sonuç

Günümüzde artan kronik hastalıklar, hastalıklardan kaynaklanan iş gücü kayıpları, kaliteli ve uzun yaşam arzusu gibi sebepler flavonoid gibi fonksiyonel gıdaların önemini tekrar gündeme getirmiştir. Birçok bilimsel araştırma gıdaların iyi birer antioksidan olduğunu, antiinflamatuvar etkilerini, aterosklerosis ve kroner kalp hastalıklarından koruma yönünü ve fenolik bileşenler içinde büyük, önemli bir grup olduğunu

kanıtlamaktadır. Ayrıca diyet flavonoidlerinin daha sağlıklı bir yağ kütlesi profiline katkıda bulunabileceğini ve dolayısıyla randomize kontrollü çalışmaların ileri incelemelerini hak ettiğini göstermektedir. Flavonoid alımının diyet başarısı üzerinde etkisi, insan sağlığını koruması ve artırması sebebiyle flavonoidlerin halk sağlığı açısından düzenleyici olduğu vurgulanmalıdır. Flavonoidlerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri çoğunlukla in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur. Fakat insanlardaki metabolizması genellikle arka planda kalmıştır. Flavonoidlerin biyoyararlılığı, konjugat oluşumu ve insanlardaki biyoaktivitelerine ilişkin çalışmalar artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Arts, I.C., Hollman, P.C., Kromhout, D. (1999).** Chocolate as a source of tea flavonoids. *The Lancet*, 354 (9177): 488
- Awad, AB., Bradford, P.G. (2006).** Nutrition and Cancer Prevention, CRC Press, NY, pp. 25-50.
- Bronze, M., Figueira, M., Mecha, E. (2012).** Flavonoids and its Contribution to a Healthier Life. *Handbook on Flavonoids: Dietary Sources, Properties and Health Benefits*, Nova Biomedical pp. 197-247.
- Capanoglu, E., Beekwilder, J., Boyacioglu, D., Hall, R., De Vos, C.H.R. (2008).** Changes in antioxidants and metabolite profiles during production of tomato paste. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56 (3): 964-973.
- Chichester, C.O., Mrak, E.M., Stewart, G.F. (1981).** *Advances in Food Research*. Volume 27 pp:174-176
- Choi, E.J. (2007).** Hesperetin induced G1-phase cell cycle arrest in human breast cancer MCF-7 cells: involvement of CDK4 and p21. *Nutrition and Cancer*, 59: (1): 115-119.
- Craig, W.J. (1999).** Health-promoting properties of common herbs. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70(3 Suppl):491-499
- De Pascual-Teresa, S., Sanchez-Moreno, C., Granada, F., Olmedilla, B., De Ancos, B., Cano, M.P. (2007).** Short and Mid-term Bioavailability of Flavanones From Oranges in Humans. *Curr. Top. Nutraceut. R.*, 5 (2/3): 129-134
- Diplock, A.T. (1994).** Antioxidant nutrients and disease prevention. *Molecular Aspects of Medicine*, 15:293-376
- Feredoon, S., Janitha, P.K., Wanasundara, P.D. (1992).** Phenolic Antioxidants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*; 32(1):67-103
- Felicia, V., Guthrie, N., Chambers, A.F., Carrollb, K.K. (1997).** Inhibition of proliferation of estrogen receptorpositive MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids in the presence and absence of excess estrogen. *Cancer Letters*, 112:127-133.
- Formica, J.V., Regelson, W. (1995).** Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd. Chem .Toxic.*, 33 (12):1061-1080.
- Garcia-Lafuente, A., Guillamon, E., Villares, A., Rostagno, M.A., Martinez J.A. (2009).** Flavonoids as antiinflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm. Res.*, 58: 537-552
- Harborne, J.B. (1988).** *The Flavonoids: Advances in Research since 1980*. London: Chapman and Hall.
- Hayek, T., Fuhrman, B., Vaya, J., Rosenblat, M., Belinky, P., Coleman, R., Elis, A., Aviram, M. (1997).** Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine,

or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 17(11):2744-2752

Hertog, M.G.L., Hollman, P.C.H., Katan, M.B., Kromhout, D. (1993). Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutr Cancer*, 20: 21–29.

Jennings, A., MacGregor, A., Spector, T., Cassidy, A. (2017). Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins. *Am. J. Clin. Nutr.*, 105:626–634. Printed in USA

Kocabaş N.(2008). Homosisteinin indüklediği oksidatif stres üzerinde quercetin'in koruyucu etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya A.B.D. Afyonkarahisar

Lee, K.S., Kim, E.Y., Cho, S.G., Han, Y.J., Yang, Y.C., Lee, S.S., Ko, M.S., Riu, K.J., Lee, H.T., Park, S.P. (2011). 3,4-Dihydroxyflavone acts as an antioxidant and antiapoptotic agent to support bovine embryo development in vitro. *J. Reprod. Dev.*, 57:127-134

Lotito, S.B., Frei, B. (2006). Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radical Biol. Med.*, 41: 1727-1746.

Mahomoodally, M.F., Gurib-Fakim, A. (2005). Substrate Antimicrobial Activities and Phytochemical Profiles of Endemic Medical Plants of Mauritius. *Pharmaceutical Biology*, 43(3): 237-242,

Manthey, J.A., Guthrie, N., Grohmann, K. (2001). Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation current medicinal chemistry, 8: 135-153.

McDougall, G.J., Fyffe, S., Dobson, P., Stewart, D. (2005). Anthocyanins from red wine – Their stability under simulated gastrointestinal digestion. *Phytochem*, 66, 2540–2548.

Michaud-Levesque, J., Bousquet-Gagnon, N., Béliveau, R. (2012). Quercetin abrogates IL-6/STAT3 signaling and inhibits glioblastoma cell line growth and migration. *Experimental Cell Research*, 318: 925–935

Morel, I., Les Coat, G., Cogrel, P., Sergent, O., Padeloup, N., Brissot, P., Cillard P., Cillard, J. (1993). Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin, and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.*, 45(1):13-19.

Nalini, N., Aranganathan, S., Kabalimurthy, J. (2012). Chemopreventive efficacy of hesperetin (citrus flavonone) against 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(5): 397-408.

Peschel, W., Sanchez-Rabaneda, F., Diekmann, W., Plescher, A., Gartzia, I., Jimenez, D., Lamuela-Raventó, R., Buxaderas, S., Codina, C., (2006). An industrial approach in the search of natural antioxidants from vegetable and fruit wastes. *Food Chemistry*, 97: 137-150.

Peterson, J., Dwyer, J. (1998). Flavonoids, dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research*, 18(12): 1995-2018.

Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Paganga, G. (1996). Structure-Antioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 20(7):933-956

Ross, J.A., Kasum, C.M. (2002). Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annu. Rev. Nutrition*, 22: 19–34

Sampson, L., Rimm, E., Hollman, P.C., De Vries J.H., Katan, M.B. (2002). Flavonol and flavone intakes in US health professionals. *J. Am. Dietetic Ass.*, 102: 1414-1420.

Sghaiera, M.B., Skandrani, I., Nasra, N., Francac, M.G.D., Chekir-Ghediraa, L., Ghediraa, K. (2011) Flavonoids and sesquiterpenes from *Teucrium ramosissimum* promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure–activity relationship study. *Environmental Toxicology and Pharmacology, AAPS*, 32: 336–348

Skrede, G., Wrolstad, R.E., Durst, R.W. (2000). Changes in anthocyanins and polyphenolics during juice processing of highbush blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.). *Journal of Food Science*, 65:357– 364.

Sultana, B., Anwar, F. (2008). Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chem*, 108 (3): 879- 884.

Viskupicova, J., Ondrejovic, M., Sturdik, E. (2008). Bioavailability and metabolism of flavonoids. *J. Food Nutr. Res.*, 47(4): 151–162.

Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi J., Tomas-Barberan, F.A., Datta, N., Singanusong R., Chen, S.S. (2004). Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition* 59: 113–122

Yang, Y.C., Lu, F.H., Wu, J.S., Wu, C.H., Chang, C.J. (2004). The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 164(14):1534-1540

Yang, Y.L., Hsu, H.T., Wang, K.H., Han, C.Y., Chen, C.M., Chen, C.M., Ko, W.C. (2011). Hesperetin-7,3'-Odimethylether selectively inhibits phosphodiesterase 4 and effectively suppresses ovalbumin-induced

airway hyperresponsiveness with a high therapeutic ratio. *J. Biomed. Sci.*,18: 84-96

Wang, L., Lee, I.M., Zhang, S.M., Blumberg, J.B., Buring, J.E., Sesso, H.D. (2009). Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89(3): 905–912.

Wu, C.H., Lu, F.H., Chang, C.S., Chang, T.C., Wang, R.H. (2003). Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obes. Res.*, 11:1088–1095.

Zarebczan, B., Pinchot, S.N., Kunnimalaiyaan, M., Chen H. (2011). Hesperetin, a potential therapy for carcinoid cancer. *The American Journal of Surgery*, 201: 329–333