

FLAVONOİDLERİN BİYİYARARLILIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Esra Çapanoğlu Güven, Gamze Toydemir Otkun, Dilek Boyacıoğlu*

İstanbul Teknik Üniv., Kimya-Metalurji Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İstanbul,

Geliş tarihi / Received: 23.03.2010

Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 16.08.2010

Kabul tarihi / Accepted: 19.08.2010

Özet

Meyve ve sebzelerde yüksek düzeyde bulunan flavonoidlerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri çoğunlukla in vitro çalışmalarla ortaya konmuş olup bu bileşiklerin insanlardaki metabolik dönüşümleri ve biyoyararlılık konuları göz ardı edilmiştir. Ancak flavonoidlerin sağlık üzerindeki etkileri değerlendirilirken emilimi, biyoyararlılığı ve metabolizması gibi konular hakkında bilgi edinmek oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar flavonoidlerin biyoyararlılığını etkileyen faktörlerin flavonoidin sınıfı, kimyasal yapısı ve yapısında bulunan şeker gruplarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, alınan dozun ve alım şeklinin, beslenmenin, cinsiyet farklılıklarının, genetik özelliklerin, kolondaki mikrobiyal popülasyonun ve tüketilen gıdada mevcut diğer bileşenlerin de emilim ve biyoyararlılığı etkilediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada, flavonoidlerin biyoyararlılığı ve bunu etkileyen faktörleri ele alan araştırmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoyararlılık, emilim, metabolizma, flavonoidler, sağlık

FACTORS AFFECTING BIOAVAILABILITY OF FLAVONOIDS

Abstract

The health effects of flavonoids which are highly found in fruits and vegetables were mostly investigated by in vitro studies and the topics of metabolic changes and bioavailability of these compounds in humans were ignored. However, it is of great importance to provide information on the absorption, bioavailability and metabolism of flavonoids in order to evaluate their health effects. Current literature showed that the factors affecting the bioavailability of flavonoids are related with the flavonoid class, its chemical structure, and the glycoside group attached to its structure. In addition, dosage, vehicle of administration, diet, sex differences, individual genetic properties, microbial population of the colon, and other compounds present in the food material were also found to affect absorption and bioavailability. In this study, the research studies which investigated the bioavailability of flavonoids and the factors affecting it were investigated.

Keywords: Bioavailability, absorption, metabolism, flavonoids, health

* Yazışmalardan sorumlu yazar / Correspondence author;

boyaci@itu.edu.tr (+90) 212 285 6039 (+90) 212 285 6039

GİRİŞ

Flavonoidler yüzyıllardan beri bitki pigmentleri olarak bilinmektedir. Flavonoidlerin biyolojik aktivitelere ilişkin ilk çalışma 1936 yılında Rusznyak ve Szent-Gyorgyi tarafından yayınlanmıştır (1). Polifenoller önceleri bitki fizyolojisindeki rolleri ve bitkilerin renk ve lezzet özellikleri üzerindeki etkileri nedeniyle ele alınmakta iken, son yıllarda sağlık üzerindeki etkileri ön plana çıkmış, özellikle antioksidan ve radikal yakalama fonksiyonları nedeniyle dikkat çekmeye başlamışlardır (2-5). Flavonoid alımının koroner kalp hastalıkları ile kanser gibi hastalıkların engellenmesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (6-10).

Flavonoidler en büyük polifenol grubunu oluşturan ve difenilpropanlar ile benzer bir yapıya sahip olan bileşiklerdir (11, 12). Flavan çekirdeği ile karakterize edilen flavonoidler iki benzen halkasının (A ve B) oksijen içeren bir piren halkası (C) ile bağlanması ile oluşmaktadır (13, 14). Flavonoidler bitkilerde genellikle glikozit formları halinde bulunmakta; aglikon formlarına (şeker kısmını içermeyen form) daha az rastlanmaktadır (15, 16). Flavonoid aglikonunun farklı hidroksil gruplarına en az 8 ayrı monosakkarit veya bunların birleşmesi ile oluşan di-, tri-sakkaritlerin bağlanması sonucu glikozit form meydana gelmektedir (13).

Flavonoidler meyve ve sebzeler, çay, kahve ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunmaktadır. Temel kaynakları, meyve ürünleri (örn. narenciye meyveleri, kuşburnu, kayısı, vişne, üzüm, elma, kuş üzümü, yaban mersini), sebzeler (örn. soğan, yeşil biber, brokoli, domates, ıspanak), içecekler (kırmızı şarap, kahve, çay), kahve çekirdeği, soya ürünleri ve baharatlardır (17-19). Flavonoidler tüm bitki dokularında hücre içinde veya çeşitli bitkisel organların yüzeyinde bulunmaktadır (20).

Flavonoidlerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri çoğunlukla in vitro çalışmalarla ortaya konmuş olup, bu bileşiklerin insanlardaki metabolik dönüşümleri çoğunlukla göz ardı edilmiştir. Günümüzde, flavonoidlerin biyoyararlılığı, konjugat oluşumu ve insanlardaki biyoaktivitelere ilişkin çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada, flavonoidlerin gıdalar yoluyla alımı, metabolizması ve biyoyararlılığı konuları ile biyoyararlılığı etkileyen faktörler ele alınmıştır.

FLAVONOİDLERİN GIDALAR İLE ALIMI

Flavonoidlerin gıda yoluyla alım miktarlarının belirlenmesinde çeşitli zorluklar vardır. Bu zorluklardan biri bitkide flavonoid oluşumunu etkileyen çok sayıda faktörün varlığı ile ilişkilidir; örneğin bu faktörler ışık, bitki genetiği, çevresel koşullar, çimlenme, olgunluk derecesi, işleme ve depolama, cins-varyete olarak sıralanabilir. Diğer taraftan, farklı polifenollerin analizi için referans metotların olmaması ve buna bağlı olarak bitkisel gıdalardaki flavonoid miktarı konusundaki bilgilerin yetersiz ve çelişkili olması da durumu zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, flavonoidlerin gıda yoluyla alımının tahminlenmesi ve epidemiyolojik çalışmalarda sağlık üzerindeki etkilerinin tespiti güçleşmektedir (2, 21).

Flavonoidlerin gıda yoluyla alımına ilişkin çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde günlük flavonoid alımı mevsime bağlı olarak 1.0-1.1 g/gün aralığında değişmektedir (22). Ancak bu çalışmada kullanılan analitik metotların günümüz koşullarına uygun olmadığı açıktır (2). Sampson ve ark. (23), çalışmalarında ABD'deki günlük flavonol ve flavon alım miktarını, kadınlar ve erkekler için sırasıyla 20 ve 22 mg/gün olarak belirlemişlerdir. Hertog ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmada ise Hollanda'daki flavonol ve flavon alımının 23 mg/gün olduğu belirtilmiştir. Danimarka için belirlenen flavonol, flavon ve flavonon alım miktarı 28 mg/gün olarak rapor edilmiştir (25). 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 turunçgillerde ve daha az miktarlarda aromatik bitkilerde bulunan flavanonların alım miktarının kişisel beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak önemli derecede farklılık gösterebileceği de vurgulanmıştır (26).

Günlük olarak alınan flavonoid miktarlarının hesaplanmasında farklı gıda kaynaklarındaki flavonoid miktarının analitik yöntemlerle tespit edilmesi önemlidir. Örneğin, bir porsiyon elmada toplam fenolik madde miktarı 400 mg, armut ve üzümde 300 mg, 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 ve bunun yanında normal miktarlarda çay, kahve, şarap, bira veya çikolata tüketimi ile fenolik maddelerin günlük alım miktarının 1000 mg ve üzerinde olması beklenmektedir (27).

FLAVONOİD METABOLİZMASI VE BİYOYARARLILIK

Flavonoidlerin in vitro olarak incelenen biyolojik özellikleri ile in vivo biyoaktiviteleri arasında önemli farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, flavonoidlerin sağlık üzerindeki etkileri değerlendirilirken, emilimi, biyoyararlılığı ve metabolizması hakkındaki bilgiler önemlidir (17).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin tanımına göre biyoyararlılık, bir ilaç içinde bulunan aktif bileşenlerin veya tedavi edici maddelerin emilim hızı ve aktivite göstereceği bölgedeki yararlılık derecesidir (28). Bu tanım, aynı zamanda gıdalarda bulunan aktif maddeleri de kapsamaktadır. Bir diğer ifadeyle, biyoyararlılık, alınan besinin normal fizyolojik fonksiyonlarda kullanılmak ve depolanmak için erişilebilir durumdaki kısmıdır (29). Herhangi bir fitokimyasalın biyoyararlılığının değerlendirilmesi için absorpsiyonu, metabolizması, doku ve organlarda dağılımı ve boşaltımı gibi konularda verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan bu tür çalışmalar, hem karmaşık ve pahalı olmaları, hem de ahlaki ve etik soruları gündeme getirmeleri nedeniyle tercih edilmemektedir (30). Biyoyararlılık çalışmalarında karşılaşılan bir diğer problem de emilimin etkinliği ve alınan besinlerin metabolik kullanımı gibi konuların netlik kazanmamasıdır (31).

Flavonoidler aglikon veya glikozitler şeklinde bulunmakta olup, flavonoid glikozitler bağırsağa girmeden önce şeker kısmından ayrılmakta iken, aglikonlar hücre membranlarından serbestçe geçebilmektedir. Emilen flavonoidler karaciğere taşınmakta ve çok çeşitli metabolik reaksiyonlara maruz kalarak glukuronitler, sülfatlar ve metillenmiş türevleri gibi çeşitli konjugasyon formlarına dönüşmektedir. Bazı çalışmalarda, flavonoidlerin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden bu konjugatların sorumlu olduğu ortaya konmaktadır (17, 26).

Ayrıca, bazı çalışmalar polifenollerin sağlık üzerinde bir etki gösterebilmesi için bağırsak bariyerin-

den geçmesinin gerekli olmadığını ortaya koymuştur. Polifenollerin en yüksek konsantrasyonu bağırsak lümeninde bulunmuştur. Flavonoidler veya diğer polifenollerin doğrudan bağırsak mukozası üzerinde bir etkisi olabileceği ve oksidatif stres, kalp-damar hastalıkları ya da kansere karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (32, 33). Örneğin, düşük emilimi olan şarap ya da çay polifenollerinin sıçanlara ağız yoluyla verilmesi sonucunda mukoza hücrelerindeki DNA'nın oksidatif zararlanmasının sınırlandırıldığı (34) ve sıçanlardaki tümör sayısının azaldığı (35) tespit edilmiştir.

Buna karşın, beslenme yoluyla alınan flavonoidlerin, yapısal olarak çoğunun şekere bağlı durumda olması nedeniyle, emiliminin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu düşünülmekte olup, bağırsak duvarında glikozidik bağları parçalayabilecek özellikte bir enzim salgılanmadığı için sadece aglikonların serbestçe kan yoluyla bağırsak duvarından geçmesi beklenmekteydi. Ancak, yakın zamanda yapılan çalışmalar, bazı flavonoidlerin biyoyararlılıklarının daha önceden inanıldığından çok daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (2, 30, 36). Örneğin, yapılan çalışmalarla, mürverde (37, 38), soğanda, elmada (32), şarapta, üzümü meyvelerde (27), domates püresinde (39), frenk üzümü suyunda, portakal suyunda, yeşil ve siyah çayda (40, 41, 42), ve soyada (43, 44) şekere bağlı haldeki flavonoidlerin de biyoyararlılıklarının olduğu ispat edilmiştir.

1990'lı yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kuersetin glikozitleri içeren gıdaların tüketiminden kısa bir süre sonra plazmada kuersetin ve kuersetin konjugatları tespit edilmiştir. Bu durum emilimin sadece kalın bağırsaktan değil ince bağırsaktan da olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yapılan diğer çalışmalar, ince bağırsakta bulunan ve şekerleri parçalama özelliğine sahip olan enzimlerin varlığını göstermiştir. İnce bağırsakta bulunan ve flavonoid glikozitleri parçalama görevi gören enzimler, laktaz (filorizin hidrolaz) ve beta-glikozidazdır. Diğer taraftan, kalın bağırsakta bulunan enzimlerden hangilerinin flavonoidlerin şeker kısmını parçalamada etkin olduğu netlik kazanmamıştır. Mide-bağırsak sistemindeki *Streptococcus faecium* ve *Escherichia coli* HGH21 gibi bakteriler tarafından üretilen beta-glukozidaz ve alfa-ramnozidaz enzimlerinin flavonoid glikozitleri parçaladığının bilinmesine karşın tanımlanmamış diğer bakterilerin de önemli olabileceği vurgulanmaktadır (13, 45). Kalın bağırsak mikroflorasında bulunan *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides uniformis* ve *Bacteroides ovatus*

gibi anaerobik türlerin de flavonoid glikozitleri parçalayabilecek glikozidaz enzimlerine sahip oldukları belirtilmektedir (46).

Flavonoid glikozitler genellikle emilim öncesinde lümen veya bağırsak hücrelerinde parçalanmaktadır. Ancak antosiyaninler için durum farklıdır ve idrarda glikozit (veya glukuronit) formda tespit edilmişlerdir. Antosiyanin aglikonlarının bağırsaklardaki pH derecelerine dayanıksız olmaları ve emilim gerçekleşmeden önce bozulmaları bu durumun nedeni olarak gösterilmektedir (13, 38, 47).

BİYOYARARLILIĞI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Flavonoidlerin sindirim kanalından girişinden sonra emilim işlemi ince bağırsakta gerçekleşmektedir. Emilim derecesi pek çok faktörden etkilenmekte olup flavonoidlerin alt sınıflarında da farklılıklar göstermektedir ve polarite gibi kimyasal özellikler ile ilişkilidir (13, 48). Biyoyararlılığı belirleyen en önemli faktörler aglikonun kimyasal yapısı ve glikozit formun tipi olarak gösterilmektedir. Aynı aglikonun farklı şeker gruplarıyla bağlanarak oluşturduğu farklı glikozit formlarının biyoyararlılıkları değişkenlik göstermektedir (49, 50). İnsanlarda antioksidanların biyoyararlılığı etkileyen faktörler Şekil 1'de gösterilmektedir (51, 52).

En yüksek biyoyararlılık izoflavonlarda ve onu takip eden flavanoller, flavononlar ve flavonol glikozitlerinde gözlenmektedir. Proantosiyandinler, flavanol gallatlar ve antosiyaninlerin ise en düşük oranda emildiği tespit edilmiştir. Emilim aynı zamanda doz, alım şekli, beslenme, cinsiyet farklılıkları, bireylerin genetik özellikleri ve kolondaki mikrobiyal popülasyondan da etkilenmektedir (11, 17, 53). Diğer taraftan gıda kaynaklı flavonoidlerin emiliminin birlikte tüketildiği matriksten etkilediği de açıktır. Farklı gıda gruplarında emilimin farklı olmasının nedeni, flavan çekirdeği üzerindeki sakkaritlerin yanı sıra diğer fonksiyonel grupların da farklılığı ile ilişkilidir (11, 54). Örneğin, Hollman ve ark. (55) tarafından dokuz ileostomi hastası üzerinde yapılan bir çalışmada kuersetin flavonoidinin emilim derecesi incelenmiştir. On iki günlük kuersetin içermeyen bir diyetin ardından kişiler 12 gün boyunca kızartılmış soğan (kuersetin glikozit), saf kuersetin rutinozid (çayda bulunan temel kuersetin glikozit) veya 100 mg saf kuersetin

aglikonu içeren diyetler ile beslenmek üzere rastgele gruplandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, kuersetin aglikonunun emiliminin %24, soğandaki kuersetin glikozitlerin emiliminin ise %52 olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, şeker kısmının emilimi arttırdığını ortaya koymaktadır. Siyah çay (49 mg kuersetin) veya kızartılmış soğan (13 mg kuersetin) kullanılarak yapılan bir başka beslenme çalışmasında ise 15 sağlıklı birey kullanılmış ve çalışmanın sonunda kuersetinin emildiği, ancak çaydan gerçekleşen emilimin soğana göre yarı yarıya düşük olduğu görülmüştür (56).

Kuersetin flavonoidinin biyoyararlılığını farklı gıda grupları için inceleyen bir başka çalışmada ise kısa ve uzun dönem biyoyararlılık analizlenmiştir. Kısa dönem biyoyararlılık çalışması için seçilen sağlıklı bireyler 3 gruba ayrılmış; 1. gruba 4.4 g seyreltilmemiş frenk üzümü suyu/kg vücut ağırlığı (v.a.), 2. gruba 2.7 g seyreltilmemiş frenk üzümü suyu/kg v.a., 3. gruba ise 2. gruba aynı miktarda meyve suyu ile ek olarak pirinç çöreği (protein içeren) verilmiştir. Takip eden 4 saat süresince 45 dakikalık aralıklarla plazma kuersetin konsantrasyonlarındaki değişim izlenmiş ve 1. grup için konsantrasyonlar diğer gruplara oranla daha yüksek bulunurken, pirinç çöreği tüketiminin 2. ve 3. gruplardaki

Biyoyararlılığı Etkileyen Faktörler

Antioksidana Bağlı Faktörler

- Kimyasal yapısı, bağlı bulunduğu sınıf
- Türü veya formu
- Gıdadaki konsantrasyonu
- Vücuda alınan miktar
- Diğer maddelerle etkileşimi

Gıdaya/Hazırlama Şekline Bağlı Faktörler

- Gıda matriksinin özellikleri
- Gıda işleme yöntemi
- Yağ, protein, lesitin gibi emilimi olumlu yönde etkileyen maddelerin varlığı
- Lif, şelatlama ajanları gibi emilimi olumsuz yönde etkileyen maddelerin varlığı
- Depolama süresi

Kişinin Özelliklerine Bağlı Faktörler

- Kişinin geçirmiş olduğu rahatsızlıklar
- Yaşı ve cinsiyeti
- Genetik ve hormonal özellikleri
- Beslenme ve antioksidan durumu
- Bağırsağın mikroflorası ve HCl ve enzim salgılanması
- Bağırsaktaki enzim aktivitesi

Dış Faktörler

- Farklı ortamlara maruz kalma
- Gıdanın temin edilebilirliği

Şekil 1. Antioksidanların insanlardaki biyoyararlılığını etkileyen faktörler (51, 52).

konsantrasyonlar arasında bir farka neden olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca, frenk üzümü suyunun kuersetin açısından iyi bir kaynak olduğu ve hızlı bir şekilde emiliminin gerçekleştiği ortaya konmuştur. Uzun dönem biyoyararlılığı incelemek amacıyla yapılan çalışmada ise, kişiler deney ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış olup deney grubundakiler 8 hafta boyunca günlük 100 gramlık porsiyonlar halinde frenk üzümü ve yaban mersini meyvelerini dönüşümlü olarak tüketirken, kontrol grubundakiler normal diyetlerine devam etmiştir. Çalışma sonunda, deney grubundaki bireylerin plazma kuersetin konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre %51 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (49).

Greyfurttaki temel flavonon olan ve genel olarak glikozit halde bulunan naringenin biyoyararlılığı üzerine yapılan bir hayvan çalışmasında ise, sıçanların beslenmesinden sonra naringenin etkin bir şekilde emildiği, ancak bu emilimin naringenine bağlı bulunan şeker grubuna göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (57). De Pascual-Teresa ve ark. (26), doğada en yaygın olarak turunçgillerde ve glikozit formda (hesperidin ve naringin) bulunan hesperetin ve naringenin flavanonlarının biyoyararlılığını belirlemek amacıyla insanlar üzerinde bir çalışma yapmıştır. On dört sağlıklı bireyin (7 kadın ve 7 erkek) 2 gruba ayrıldığı çalışmada, kişilerin normal bir diyet ile kolaylıkla erişebilecekleri miktarlarda, tek doz (1. grup) veya tekrarlanan dozlar (2. grup) halinde portakal meyvesi tüketmeleri sağlanarak, hesperetin ve naringenin flavanonlarının kısa, orta ve uzun dönem biyoyararlıklarının tespitine çalışılmıştır. Kısa dönem biyoyararlılık tespiti için bireylere tek doz halinde 400 g portakal meyvesi verilmiş ve 6.5 saat süre boyunca her saat ölçümler alınarak, hesperetin ve naringenin aglikonlarının plazma konsantrasyonlarının değişimi incelenmiştir. Başlangıç plazma konsantrasyonları, sırasıyla, 29.2 ± 19.8 nmol/L ve 0 nmol/L olarak belirlenen hesperetin ve naringenin plazma konsantrasyonları, 6.5 saatlik süre sonunda maksimum seviyeye ulaşarak sırasıyla, 148 nmol/L ve 15 nmol/L olarak ölçülmüştür. Orta ve uzun dönem biyoyararlılığın tespiti için 2. gruptaki bireylere 14 gün süresince günlük 200 g'lık dozlar halinde portakal meyvesi verilmiştir. Hesperetin ve naringenin flavanonlarının plazma konsantrasyonları 7.günün sonunda sırasıyla, 94 nmol/L ve 3 nmol/L ile 14.günün sonunda sırasıyla, 91 nmol/L ve 2 nmol/L

olarak belirlenmiştir. Bu çalışma ile, düzenli olarak her gün portakal meyvesi tüketiminin orta dönemde, flavanon metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış sağladığı ve akümülatif bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Uzun dönemde konsantrasyonların artış göstermemesi, flavanonlar için plazmada doyum noktasına ulaşıldığını göstermektedir (26).

İzoflavonlar, özellikle de genistein ve daidzeinin biyoyararlılığı konusunda insanlar üzerinde çalışmalar yapılmış ve izoflavonların bağırsakta önemli düzeyde parçalandığına ilişkin kanıtlar bulunmasına rağmen, beslenme çalışmalarında ölçülebilir düzeylerde plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır (58). Bir başka çalışmada, fermente bir soya ürünü olan ve başlıca aglikon formdaki izoflavonları içeren tempeh tüketiminde, fermente olmayan bir soya ürünü olan ve doğal olarak bulunan izoflavon glikozitlerini içeren soya fasulyesi tüketimine oranla izoflavon biyoyararlılığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre, biyoyararlılık üzerinde izoflavon yapısına şeker kısmının bağlanmasından çok gıda matrisinin etkili olduğu ileri sürülmektedir (59).

Xu ve ark. (60), çalışmalarında 2 mg izoflavon/kg v.a. tüketen kişilerde izoflavonların emiliminin %10-20'sinin gerçekleştiğini ve daidzeinin genisteine göre daha etkin bir şekilde emildiğini ortaya koymuştur. Kalın bağırsağa ulaşan fitokimyasalların, bağırsak mikroflorası tarafından çok çeşitli biyoaktif bileşenlerine parçalandıkları bilinmektedir. Bağırsak mikroflorası tarafından oluşturulan bu ürünlerden bazıları (örn. ekuol), elde edildikleri esas fitokimyasal ile bağdaştırılan sağlık etkilerinden sorumludurlar. Soya izoflavonlarının klinik etkilerinin, daidzein ve genistein gibi izoflavonların daha güçlü bir östrojen olan ekuole mikrobiyal olarak dönüştürülmeleriyle ilgili olduğuna dair bulgular giderek artmaktadır (61). İzoflavonların biyoyararlılığında, izoflavon glikozitlerin ilgili aglikonlarına hidrolizinden sorumlu olan beta-glikozidaz enzimi önemli bir rol oynamaktadır. Bu enzim aktivitesinin en yüksek olduğu bakteri türleri de bakteroidler, bifidobakterler ve laktobasiller gibi probiotik bakteriler olarak belirtilmektedir. Bu nedenle, Larkin ve ark. (62) çalışmalarında gıdalar ile probiotik kültür veya prebiotik besin bileşeni alımının soya izoflavonlarının biyoyararlılığı üzerindeki etkisini ele almıştır. Ancak, deneye katılan kişilerin 5 hafta süresince soya ürünleri yanında probiotik yoğurt

veya dirençli nişasta içeren ekmek tükettiği bu çalışmada, probiotik kültürlerin veya prebiotiklerin izoflavonların emilimi ve metabolizması üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise sindirime uğramayan bir oligosakkarit olan fruktooligosakkaritlerin bağırsaklardaki fermentasyonu arttırarak izoflavon glikozitlerinin emilimini arttırdığı tespit edilmiştir (63).

SONUÇ

Pek çok insan günlük olarak tükettiği gıdalardan özellikle de meyve ve sebzelerden flavonoid almaktadır. Flavonoidlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin net olarak anlaşılması, ancak bu bileşiklerin farklı gıda sistemleri için biyoyararlılıklarının ve metabolizmalarının incelenmesi ile mümkün olacaktır. Ancak hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılması gereken bu çalışmalar maliyetli olmaları ve öncesinde de önemli hazırlık çalışmaları gerektirmeleri nedeniyle tercih edilmemekte ve araştırmalar çoğunlukla in vitro çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Ayrıca, etik konuların gündeme gelmesi nedeniyle de araştırmacılar çoğunlukla insan üzerinde araştırma yapmaktan kaçınmaktadır. Son yıllarda ağırlık verilmeye başlanan biyoyararlılık çalışmalarında farklı flavonoid sınıfları için biyoyararlılığın farklı olduğu ortaya konmuştur. Bunlara ilave olarak, alınan dozun ve alım şeklinin, beslenmenin, cinsiyet farklılıklarının, genetik özelliklerin ve tüketilen gıdada mevcut diğer bileşenlerin emilim ve biyoyararlılığı etkilediği tespit edilmiştir. Flavonoidlerin etkilerinin net olarak anlaşılabilmesi için biyoyararlılık çalışmalarının pek çok gıda için gerçekleştirilmesi ve biyoyararlılığı arttırmak için etkili faktörlerin tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ruzsnyak SP, Szent-Gyorgyi A. 1936. Vitamin P: flavonols as vitamins. *Nature*, 138, 27.
2. Ross JA, Kasum CM. 2002. Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annu Rev Nutrition*, 22, 19–34.
3. Montoro P, Braca A, Pizza C, Tommasi N. 2005. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. *Food Chem*, 92 (2), 349-355.
4. Yoo KM, Hwang IK, Moon BK. 2009. Comparative flavonoids contents of selected herbs and associations

of their radical scavenging activity with antiproliferative actions in v79-4 cells. *J Food Sci*, 74 (6), 419-425.

5. Mustafa RA, Hamid AA, Mohamed S, Bakar FA. 2010. Total phenolic compounds, flavonoids, and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants. *J Food Sci*, 75 (1), 28-35.
6. Chen ZY, Chan PT, Ho KY, Fung KP, Wang J. 1996. Antioxidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups. *Chem Phys Lipids*, 79, 157-163.
7. Shi H, Noguchi N, Niki E. 2001. Introducing Natural Antioxidants. In: Antioxidants in Food, Practical Applications, Pokorny J (chief ed.), Yanishlieva N, Gordon M, CRC Press LLC, Boca Raton, pp. 147-164.
8. Rasmussen SE. 2004. Flavonoids and Cardiovascular Disease. In: Functional Foods, Cardiovascular Disease and Diabetes, Arnoldi A (chief ed.), CRC Press, Boca Raton, pp. 82-100.
9. Virgili F, Scaccini C, Packer L, Rimbach G. 2003. Nutritional Phenolics and Cardiovascular Disease. In: Phytochemical Functional Foods, Johnson I (chief ed.), Williamson G, Woodhead Publishing Limited and CRC Press, Boca Raton, pp. 20-47.
10. Serafini M, Villano D, Spera G, Pellegrini N. 2006. Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. *Nutr Cancer*, 56 (2), 232-240.
11. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutritional Biochem*, 13, 572–584.
12. Andersen OM, Markham KR. 2006. Flavonoids Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press, NY, pp. 35-45.
13. Erlund I. 2004. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res*, 24, 851–874.
14. Otlés S. 2005. Methods of Analysis of Food Components and Additives. CRC Press, NY, pp. 60-75.
15. Crozier A, Lean MEJ, McDonald MS, Black C. 1997. Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce. and celery. *J Agric Food Chem*, 45, 590-595.
16. Chu Y, Chang C, Hsu H. 2000. Flavonoid content of several vegetables and their antioxidant activity. *J Sci Food Agric*, 80, 561-566.
17. Viskupicova J, Ondrejovic M, Sturdik E. 2008. Bioavailability and metabolism of flavonoids. *J Food Nutr Res*, 47 (4), 151–162.
18. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL, Cassidy A. 2008. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 88 (1), 38-50.

19. Sultana B, Anwar F. 2008. Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chem*, 108 (3), 879-884.
20. Moco S, Capanoglu E, Tukinov Y, Bino R, Boyacioglu D, Hall RD, Vervoort J, De Vos R. 2007. Tissue specialization at the metabolite level is perceived during the development of tomato fruit. *J Exp Bot*, 58 (15-16), 4131-4146.
21. Mullie P, Clarys P, Deriemaeker P, Hebbelinc M. 2008. Estimation of daily human intake of food flavonoids. *Int J Food Sci Technol*, 59 (4), 291-298.
22. Kuhnau J. 1976. The flavonoids: a class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet*, 24, 117-191.
23. Sampson L, Rimm E, Hollman PC, De Vries JH, Katan MB. 2002. Flavonol and flavone intakes in US health professionals. *J Am Dietetic Ass*, 102, 1414-1420.
24. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. 1993. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutr Cancer*, 20, 21-29.
25. Leth T, Justesen U. 1998. Analysis of flavonoids in fruits, vegetables and beverages by HPCL-UV and LC-MS and estimation of the total daily flavonoid intake in Denmark. In: Polyphenols in Food, Amado R (chief ed.), Andersson H, Bardocz S, Serra F, Off. Official Publications Eur. Commun., Luxembourg, pp. 39-40.
26. De Pascual-Teresa S, Sanchez-Moreno C, Granado F, Olmedilla B, De Ancos B, Cano MP. 2007. Short and Mid-term Bioavailability of Flavanones From Oranges in Humans. *Curr Top Nutraceut R*, 5 (2/3), 129-134.
27. Lotito SB, 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.
28. Shi J, Le Maguer M. 2000. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit Rev Biotechnol*, 20, 293-334.
29. Parada J, Aguilera JM. 2007. Food Microstructure Affects the Bioavailability of Several Nutrients. *J Food Sci*, 72 (2), 21-32.
30. McDougall GJ, Fyffe S, Dobson P, Stewart D. 2005. Anthocyanins from red wine - Their stability under simulated gastrointestinal digestion. *Phytochem*, 66, 2540-2548.
31. Gregory JF, Quinlivan EP, Davis SR. 2005. Integrated the issues of folate bioavailability, intake and metabolism in the era of fortification. *Trends Food Sci Tech*, 16, 229-240.
32. Hollman PCH, Katan MB. 1999. Dietary Flavonoids: Intake, Health Effects and Bioavailability. *Food Chem Toxicology*, 37, 937-942.
33. Scalbert A, Morand C, Manach C, Rémésy C. 2002. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed Pharmacother*, 56, 276-282.
34. Giovannelli L, Testa G, De Filippo C, Cheynier V, Clifford MN, Dolara P. 2000. Effect of complex polyphenols and tannins from red wine on DNA oxidative damage of rat colon mucosa in vivo. *European J Nutrition*, 39, 207-215.
35. Caderni G, De Filippo C, Luceri C, Salvadori M, Giannini A, Biggeri A, Remy S, Cheynier V, Dolara P. 2000. Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats. *Carcinogenesis*, 21, 1965-1973.
36. Awad AB, Bradford PG. 2006. Nutrition and Cancer Prevention, CRC Press, NY, pp. 25-50.
37. Cao G, Prior RL. 1999. Anthocyanins are detected in human plasma after oral administration of an elderberry extract. *Clin Chem*, 45, 574-576.
38. Milbury PE, Cao G, Prior RL, Blumberg J. 2002. Bioavailability of elderberry anthocyanins. *Mech Ageing Dev*, 123, 997-1006.
39. Simonetti P, Gardana C, Riso P, Mauri P, Pietta P, Porcini M. 2005. Glycosylated flavonoids from tomato puree are bioavailable in humans. *Nutr Res*, 25 (8), 717-726.
40. Gonzalez-Barrio R, Trindade LM, Manzaranes P, De Graaff LH, Tomas-Barberan FA, Espin JC. 2004. Production of Bioavailable Flavonoid Glucosides in Fruit Juices and Green Tea by Use of Fungal α -L-Rhamnosidases. *J Agric Food Chem*, 52, 6136-6142.
41. Stalmach A, Mullen W, Pecorari M, Serafini M, Crozier A. 2009. Bioavailability of C-linked dihydrochalcone and flavanone glucosides in humans following ingestion of unfermented and fermented rooibos teas. *J Agric Food Chem*, 57 (15), 7104-7111.
42. Karakaya S, Nehir-El S. 2006. Total Phenols and Antioxidant Activities of Some Herbal Teas and In Vitro Bioavailability of Black Tea Polyphenols. *GOÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23 (1), 1-8.
43. Cassidy A. 2006. Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans. *J AOAC Int*, 89 (4), 1182-1188.
44. Cassidy A, Brown JE, Hawdon A, Faughnan MS, King LJ, Millward J, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Setchell KDR. 2006. Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. *J Nutr*, 136 (1), 45-51.
45. Nemeth K, Plumb GW, Berrin JG, Juge N, Jacob R, Naim HY, Williamson G, Swallow DM, Kroon PA. 2003. Deglycosylation by small intestinal cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoids in humans. *Eur J Nutr*, 42, 29-42.
46. Manach C, Regeat F, Texier O, Agullo G, Demigne C, Remesy C. 1996. Bioavailability, Metabolism and Physiological Impact of 4-Oxo-Flavonoids. *Nutr Res*, 16 (3), 517-544.
47. McDougall GJ, Dobson P, Smith P, Blake A, Stewart D. 2005. Assessing potential bioavailability of raspberry anthocyanins using an in vitro digestion system. *J Agric Food Chem*, 53 (15), 5896-5904.

48. Larkin T, Price WE, Astheimer L. 2008. The key importance of soy isoflavone bioavailability to understanding health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48 (6), 538-552.
49. Erlund I, Freese R, Marniemi J, Hakala P, Alfthan G. 2006. Bioavailability of Quercetin From Berries and the Diet. *Nutr Cancer*, 54 (1), 13-17.
50. Lesser S, Wolfram S. 2006. Oral bioavailability of the flavonol quercetin - a review. *Curr Top Nutraceut Res*, 4 (3, 4), 239-256.
51. Porrini M., Riso P. 2008. Factors influencing the bioavailability of antioxidants in foods: A critical appraisal. *Nutr Metab Cardio Dis*, 18 (10), 647-650.
52. Ercan P, Nehir-El S. 2010. Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TUBAV Bilim Dergisi*, 3 (2), 48-56.
53. Carbone F, Preuss A, Vos RCH de, D'Amico E, Perrotta G, Bovy AG, Martens S, Rosati C. 2009. Developmental, genetic and environmental factors affect the expression of flavonoid genes, enzymes and metabolites in strawberry fruits. *Plant, Cell Environ*, 32 (8), 1117-1131.
54. Tagliazucchi D, Verzelloni E, Bertolini D, Conte A. 2010. In vitro bio-accessibility and antioxidant activity of grape polyphenols. *Food Chem*, 120 (2), 599-606.
55. Hollman PCH, de Vries JHM, van Leeuwen SD, Mengelers MJB, Katan MB. 1995. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 62, 1276-1282.
56. De Vries JH, Hollman PC, Meyboom S, Buysman MN, Zock PL, van Staveren WA, Katan MB. 1998. Plasma concentrations and urinary excretion of the antioxidant flavonols quercetin and kaempferol as biomarkers for dietary intake. *Am J Clin Nutr*, 68, 60-65.
57. Felgines C, Texier O, Morand C, Manach C, Scalbert A. 2000. Bioavailability of the flavanone naringenin and its glycosides in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 279, 1148-1154.
58. Scalbert A, Williamson G. 2000. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*, 130, 2073-2085.
59. Nielsen ILF, Williamson G. 2007. Review of the Factors Affecting Bioavailability of Soy Isoflavones in Humans. *Nutr Cancer*, 57 (1), 1-10.
60. Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Cook L, Hendrich S. 1994. Daidzein is a more bioavailable soymilk isoflavone than is genistein in adult women. *J Nutr*, 124, 825-832.
61. Holst B, Williamson G. 2008. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr Opin Biotechnol*, 19, 73-82.
62. Larkin TA, Price WE, Astheimer LB. 2007. Increased probiotic yoghurt or resistant starch intake does not affect isoflavone bioavailability in subjects consuming a high soy diet. *Nutrition*, 23, 709-718.
63. Matsukawa N, Matsumoto M, Chiji H, Hara H. 2009. Oligosaccharide Promotes Bioavailability of a Water-Soluble Flavonoid Glucoside, α G-Rutin, in Rats. *J Agric Food Chem*, 57, 1498-1505.