Flavonoller, Kardiyovasküler/Serebrovasküler Hastalıklar ve Kanser

Flavonols, Cardiovascular/Cerebrovascular Diseases and Cancer

Özlem Muhsiroğlu[1]

[1] *Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD, Etlik, Keçiören, Ankara, Türkiye*

ÖZET

Flavonoidler, polifenollerin en geniş ve önemli sınıflarından birisidir. Bu moleküller, bitkisel orjinli pek çok besinde bulunurlar. Flavonoidler moleküler yapılarına göre 6 gruba ayrılırlar. Flavonoid grup içerisinde en aktif bileşikler olan flavonoller en geniş biyolojik aktivite gösteren gruptur. Flavonoller ile ilgili yapılan in vivo ve invitro çalışmalarda, antioksidan, antiinflamatuvar, antihipertansif, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiproliferatif pek çok işlevleri olduğu gösterilmiştir. Flavonoller ile kanser ve kardiyovasküler/ serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda da koruyucu etkinlikleri gösterilmiştir. Bu derleme yazıda flavonoller, kimyasal yapıları, kanser ve kalp damar hastalıkları ile ilgili yapılan çalışma sonuçları değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Flavonoidler, flavonoller, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, kanser*

ABSTRACT

Flavonoids are one of the largest and most important class of polyphenols. Many foods with plant origin include these compounds. Flavonoids are classified 6 groups according to their molecular structures. Flavonols are the most active compounds that have wide biological activity in the flavonoid group. In vivo and in vitro studies on flavonols have shown that they have many functions such as antioxidant, antiinflammatory, antihypertensive, antiatherogenic, anticarcinogenic and antiproliferative functions. Protective activitiesof flavanols have also been demonstrated in studies investigating the relationship between flavonols and cancer and cardiovascular/ cerebrovascular diseases. In this review article, the results of the studies on flavonols, their chemical structures and their effects on cancer and cardiovascular diseases has been evaluated.

Keywords: *Flavonoids, flavonols, cardiovascular diseases,cerebrovascular diseases, cancer*

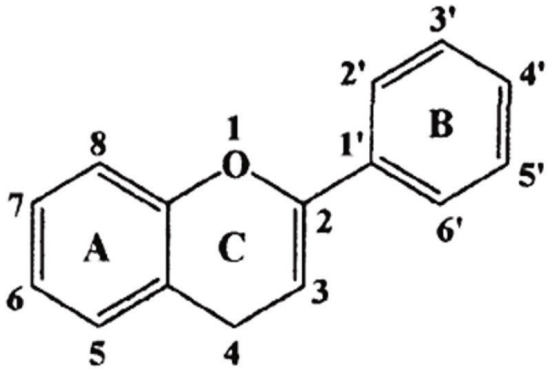
GİRİŞ

Flavonoidler, fenolik bileşiklerin en geniş sınıflarından birisidir. Tüm damarlı bitkiler tarafından sentezlenirler. Meyveler, sebzeler, yağlı tohumlar, otlar, baharatlar, tam tahıllar, çay, şarap gibi birçok besinin bileşiminde bulunurlar (1,2). Bu grupta, 6500'den fazla sayıda flavonoid olduğu tahmin edilmektedir (3). Flavonoidler bitkilerde, fotosentez sırasında elektron transportunda görevli, UV ışınlarının prooksidan etkilerine karşı antioksidan, bakteriyal, fungal, viral patojenlere ve böceklere karşı koruyucu role sahiptirler (2).

Flavonoidlerin temel yapısı 15 karbon içermektedir (Şekil 1). Çekirdek yapı genel olarak oksijen ile bağlı fenil gruplar arasında, A, B ve C halkalarından oluşan iki fenilbenzopiren yapıdır. Üç karbon köprüsü ile bağlanmış A ve B zinciri olarak adlandırılan iki aromatik zincirden oluşmuştur (1,3). Flavonoidler, serbest aglikon, glukozit veya metillenmiş türevleri şeklinde bulunurlar ve doğal olarak bulunan flavonoidlerin çoğunluğu glukozit formundadır (1,3). Flavonoid molekülünün, hidroksi grup ve şeker bağlantıları hidrofilik özelliklerini, metil ester veya modifiye isopentil birimleri lipofilik özelliklerini artırır (1,3). Flavonoidler C zincirinin saturasyon, oksidasyon ve hidroksilasyon derecesine ve B ile C zincirlerinin bağlanma pozisyonlarına göre 6 alt gruba ayrılırlar: Flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavan 3-oller (kateşinler), isoflavonlar, antosiyanidinler (1-4) (Tablo 1). Flavonoller, flavon molekülünün 3. pozisyonda bağlı bir hidroksil molekülünden meydana gelirler (Şekil 2). Sebze ve meyvelerde yaygın olarak olarak bulunan flavonoller, kuersetin, kamferol, mirisetin ve izoramnetin'dir

İletişim/Correspondence:
Uzm. Dyt. Özlem Muhsiroğlu
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD, Etlik, Keçiören, Ankara, Türkiye

E-posta: *dyt.ozlem@hotmail.com*
Geliş tarihi/Received: *01.12.2016*
Kabul tarihi/Accepted: *19.06.2017*

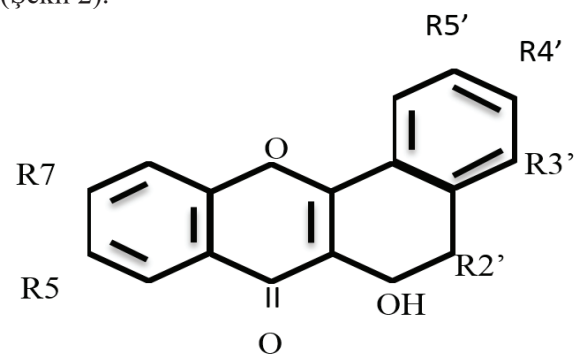


Şekil 1. Temel flavonoid yapısı

(3,4). Flavonoid grup içerisinde, en aktif bileşikleri içeren ve en geniş biyolojik aktiviteye sahip grup flavonollerdir. Yapılan çalışmalarda flavonollerin, başta antioksidan, antiinflamatuvar, antiaterojenik ve antikarsinojenik olmak üzere pek çok biyolojik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (1,3,5,6). Bu makalede flavonollerin kimyasal özellikleri ile kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıklar ve kanser üzerine etkileri ve yapılan klinik çalışmalar anlatılacaktır.

Flavonoller

Flavonoller, flavon molekülünün 3. pozisyonda bağlı bir hidroksil molekülünden meydana gelir (Şekil 2).



	Flavonollerin yapıları					
	3	5	7	3'	4'	5'
Kuersetin	OH	OH	OH	OH	OH	H
Kamferol	OH	OH	OH	H	OH	H
Mirisetin	OH	OH	OH	OH	OH	OH
İzoramnetin	H	OCH3	OH	H	OH	OH

Şekil 2. Temel flavonol yapısı

Özellikle bitkilerin yaprak, dış kısım ve az miktarda kök kısımlarında bulunurlar (3,4). Bitkilerde çoğunlukla glukozit formda bulunurlar ve glukosidik şekerler sıklıkla, glukoz, galaktoz ve ramnoz'dur. Yaklaşık olarak 450 flavonol glukoziti tanımlanmıştır (3,4). Sebze ve meyvelerde yaygın olarak başlıca 4 flavonol bulunmaktadır: Kuersetin, kamferol, mirisetin ve izoramnetin (3,4) (Tablo 1). Flavonollerin başlıca kaynakları soğan, sarımsak, lahana, pırasa, karnabahar, brokoli, yaban mersini, kiraz, domates, elma, kırmızı üzümdür. Kuersetin bitkilerde en çok bulunan flavonoldür (1,4-6). Flavonollerin diyette günlük toplam alım miktarının, yetişkin bireyler için 20-35 mg olduğu ve bu miktarın %65'inden fazlasının ise kuersetin ve glukozitleri olduğu tahmin edilmektedir (6).

Kuersetinin biyoyararlılığı yapısında bulunan şekerlere ve suda çözünürlüğünü etkileyen moleküle bağlı diğer bileşenlerine bağlıdır (6). Soğan tüketimi, diğer besin kaynaklarından daha yüksek plazma kuersetin düzeylerine neden olmaktadır. Soğanda bulunan glukozitlerin biyoyararlılığı aglikon formlarından daha yüksektir (7). Günlük diyetle kuersetin alımı 5-40 mg civarındadır, ancak özellikle flavonollerden zengin sebze ve meyve (elma, soğan, domates) tüketimi fazla olan kişilerde, günlük kuersetin alımı 200-500 mg'a çıkabilir (5). Bilimsel çalışmaların çoğunluğu kuersetin ile yapılmaktadır (6). Çünkü diğer moleküller ile karşılaştırıldığında kuersetin molekülünün biyoyararlılığı oldukça yüksektir (5).

Her grup flavonoid molekülünün en iyi tanımlanan ortak özelliği, antioksidan olarak görev yapmalarıdır. Bu moleküller antioksidan işlevlerini iki şekilde gerçekleştirirler. Birincisi, serbest radikallerin temizlenmesi olarak adlandırılan, bir radikalin tekli elektronlarının başka bir radikal oluşturmadan çift bağlı hale getirilmesi olarak gerçekleşen "doğrudan radikal temizleme" işlevidir. Doğrudan radikal temizleme mekanizmasındaki antioksidan süreç birden fazla türde reaksiyonu kapsayabilir. İkincisi ise en az 6 farklı antioksidan mekanizma ile gerçekleşen "dolaylı antioksidan mekanizmalar"dır. Bu mekanizmalar Tablo 2'de özetlenmiştir (1).

Flavonollerin başlıca biyolojik aktivitelerinin antioksidan, antiinflamatuvar, antihipertansif,

Tablo 1. Flavonoid alt grupları ve molekül yapıları (2)

Flavonoid alt grupları	Flavonoidler	Flavonoidlerin yapıları					
		3	5	7	3'	4'	5'
Flavonoller	Kuersetin	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Kamferol	OH	OH	OH	H	OH	H
	Mirisetin	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	İzoramnetin	H	OCH3	OH	H	OH	OH
Flavonlar	Apigenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Luteolin	H	OH	OH	OH	OH	H
Flavon-3-oller	Kateşin	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Epigallokateşin	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	Epigallokateşin gallat	H	OH	OH	OH	OH	OH
Flavanonlar	Hesperitin	H	OH	OH	OH	OCH3	H
	Naringenin	H	OH	OH	H	OH	H
	Eriodiktol	H	OH	OH	OH	OH	H
Antosiyanidinler	Siyanidin	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Malvidin	OH	OH	OH	OCH3	OH	OCH3
	Petunidin	OH	OH	OH	OCH3	OH	OH
Isoflavonlar	Genistein	H	OH	OH	H	OH	H
	Daidzein	H	H	OH	H	OH	H

antiaterojenik, antikarsinojenik ve antiproliferatif özellikleri olduğu belirtilmektedir (1,3,6,8).

Flavonoller ve Kardiyovasküler Serebrovasküler Hastalıklar

Vasküler endotelyum kardiyovasküler homeostazın iyi bir kontrolünü gösterir. Vazodilatörler ile vazokonstrüktörler, protrombotik ile antitrombotik, proliferatif ile antiproliferatif etmenler arasındaki dengenin bozulması, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşmasına neden olan hipertansiyon, aterosklerozis, platelet agregasyonu ve iskemiye yol açar. Böylece, endotel işlev bozukluğu, vazodilatasyon, azalmış nitrik oksit (NO) aktivitesi ve endotelyal hücrelerde bir protrombotik ve proinflamatuvar durum ile tanımlanmaktadır (6). Endotel işlevdeki bu değişiklikler, koroner kalp hastalığı, aterosklerozis, hipertansiyon, diabetes mellitus ve obezitede görülmektedir (6).

Kuersetinin, KVH ve serebrovasküler hastalıklardaki (SVH) işlevleri ile ilgili yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda: i) endotelyumdan bağımsız vazodilatör etki, ii) oksidatif koşullarda endotel işlev üzerine koruyucu etki, iii) plateletlere antiagregator etki, iv) Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun inhibisyonu, v) adezyon moleküllerin ve diğer antiinflamatuvar göstergelerin azaltılması, vi) nöral oksidatif ve inflamatuvar hasarın önlenmesi gibi önemli işlevlere sahip oldukları gösterilmiştir (6,9). İnsanlarda yapılan çalışmalarda kuersetinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada kesinlik gösteren işlevinin antihipertansif (10,11,12) etkisi olduğu, bununla birlikte endotel işlev, aterosklerozis ve insülin direnci üzerine etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır (6).

Kuersetinin antihipertansif etkisinin hipertansiyonun orjini, rennin-anjiotensin sistem durumu, oksidatif stres ve diğer etmenlerden bağımsız olduğu belirtilmiştir (9). İnsan çalışmalarında flavonollerin antihipertansif etkileri gösterilmiştir (10,11). Edwards ve arkadaşları (11) tarafından yaptıkları klinik bir çalışmada, kuersetinin evre 1 hipertansiyonlu hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, apoE genotiplerine göre sınıflandırılan metabolik

Tablo 2. Tüm flavonoid grubu moleküllerin olası ortak antioksidan mekanizmaları (1)

A. Doğrudan radikal temizleme
B. Dolaylı antioksidan mekanizmalar
1. Radikal üretiminin yavaşlatılması
2. Radikal prekürsörlerinin yok edilmesi
(Protein kinaz C salınımının azaltılması ile superoksit ve hidrojen peroksit radikallerinin azaltılması).
3. Metal şelasyonu (Demirin şelasyonu)
4. Ksantan oksidazın inhibisyonu
5. Endojen antioksidanların artması
(Hücre içinde süper oksit dismutaz düzeyinin artması)

sendromlu hastalarda, kuersetinin sistolik kan basıncını düşürücü etkisinin ApoE3 grubunda olduğu, ApoE4 genotipli hastalarda kan basıncında anlamlı bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (12). Dolayısıyla insan çalışmalarında flavonollerin antihipertansif etkileri gösterilmekle birlikte, bazı veriler hastaların genetik yapılarına göre farklılaşan etkiler olduğuna işaret etmektedir (12).

Birçok epidemiyolojik çalışmanın meta-analiz sonuçları, KVH, SVH ve felç ile flavonol tüketiminin ters yönde ilişkili olduğunu gösterirken (13-16), bazı çalışmalarda anlamlı ilişki bulunmamıştır (17,18). Kadın ve erkekleri kapsayan yedi prospektif kohort çalışmasının meta-analizi, 2087 fatal KVH vakasını kapsamaktadır. Yapılan bu yedi prospektif kohort çalışmasının, altısında flavonol alımının KVH riskini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Bireylerin flavonol alımı ve SVH için anlamlı ilişki bulunmamıştır (ortalama RR=0.80). Meta-analiz çalışmasının sonucunda, yüksek diyet flavonol alımı azalmış KVH riski ile ilişkili bulunmuştur (13).

Hemşire Sağlık Çalışması'nda fatal miyokart enfarktüsü vakaları ve fatal olmayan KVH vakaları ile diyet flavonol ve alımı değerlendirilmiştir. Hastaların 1990, 1994 ve 1998 yıllarına ait besin tüketim sıklık bilgileri alınmıştır. On iki yıllık izlem sürecinde (1990-2002), 66.360 kadında 938 KVH ve 324 fatal enfarktüs vakası bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, flavonol alımı ile fatal olan veya olmayan KVH riski arasında ilişki bulunmamıştır. Fatal KVH ile yüksek kamferol alımı arasında riskte bir azalmanın olduğu (RR=0.66), bu azalmanın da brokoli tüketimine atfedilebileceği bildirilmiştir (14).

Flavonol, flavon ve/veya flavonon alımının serebrovasküler hastalıklar üzerine etkisini inceleyen dört büyük epidemiyolojik çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir (19). Yapılan Hollanda çalışmasında yaşları 50-69 yıl olan, 552 erkek hasta 15 yıl boyunca izlenmişlerdir. Günlük >29 mg flavonol ve flavon alımının felç riskini anlamlı olarak azalttığı (RR= 0.27) belirlenmiştir (15). Finlandiya çalışmasında ise 10.054 kişi 28 yıl boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada yüksek kamferol alımı (0.86 mg), anlamlı olarak daha düşük SVH riski (RR=0.70) ile ilişkili bulunmuştur (16). Bununla birlikte daha kısa süreli yapılan (<10 yıl) çalışmalarda flavonol alımı ile SVH ve felç riski arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır (17,18).

Birçok epidemiyolojik çalışma sonucunda flavonol alımı ile özellikle KVH ve SVH riski arasında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (13-16). Ancak bu çalışmalarda bireylerin flavonol alımının, bu yöntemin bazı sınırlılıkları olmakla birlikte, besin tüketimi üzerine dayanması ve bu biyoaktif bileşiklerin plazma veya hedef dokudaki konsantrasyonları gibi maruziyet miktarlarının bilinmediği ve validasyonun olmadığı unutulmamalıdır (2).

Flavonoller ve Kanser

Kanser, genetik ve/veya çevresel etmenlerin etkisiyle normal vücut hücrelerinin, kontrolsüz olarak bölünen, yakın veya uzak dokulara yayılabilen hücrelere dönüşmesidir. Kanser, supresyon, blokaj, transformasyon gibi çok farklı yollarla kontrol edilebilir. Suprese eden ajanlar, prokarsinojenlerden yeni kanser oluşumunu önler, bloke eden ajanlar, karsinojenik bileşikleri, kanserin başlama safhasına ulaşmadan önler, transformayon ajanları, karsinojenik bileşikleri daha az toksik mataryellere metabolize eder veya biyolojik aktivitelerini önler (20).

Özellikle diyette yer alan sebze ve meyveler içerdikleri besin bileşenleri ile dengeli hücre proliferasyonu ve karsinogenesizin önlenmesine katkıda bulunurlar. Diyette yer alan flavonoidler, vitaminler, mineraller gibi diğer besin ögeleri ile birlikte kanserin önlenmesinde önemli rol oynarlar ve çok önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler (21). Flavonoidler DNA'yı oksidatif hasara karşı koruyarak, malign tümörlerin farklı oluşum safhalarında koruyucu rol alabilirler. Flavonoidlerin kanserin önlenmesinde pek çok antitümöral biyolojik role sahip oldukları bilinmektedir. Bu özellikleri:

- Serbest radikallerin temizlenmesi
- Karsinojenlerin inaktivasyonu ve antioksidan etki

- Prokarsinojenleri aktive eden faz 1 enzimlerinin baskılanması
- Karsinojenleri detoksifiye eden faz 2 enzimlerinin indüklenmesi
- Antiinflamatuvar etki
- Mutajenik genlerin baskılanması ile antimutajenik etki
- Antiproliferatif işlevleri
- Hücrede sinyalizasyonun, hücre siklusunun ve apoptozisin düzenlenmesi
- Anjiogenezin baskılanmasıdır (5,20).

Yapılan pek çok vaka- kontrol çalışmasında, diyetle alınan toplam flavonoid ve flavanoid alt gruplarının alımının, akciğer, mide, kolerektal, meme, endometrium, over kanserleri ile Non-Hodking lenfoma riskini azalttığı gösterilmiştir (22-28). Ancak flavonoid alımı ve kanser ilişkisi ile ilgili yapılan bazı kohort çalışmalarında özellikle bazı kanser türleri (akciğer, kolerektal, prostat kanseri) için karşıt sonuçlar bulunmuştur (16,29,30).

Flavonoller ve özellikle kuersetin ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, tümör gelişiminin başlangıcından, invazyon ve metastaza kadar geçen kanserin farklı safhalarında, birçok antikanserojenik aktivite gösterilmiştir (5,31,32). Kuersetinin farklı orjinde kanser hücre dizilerinin (prostat, akciğer, serviks, meme ve kolon kanseri) büyüme ve proliferasyonunu baskıladığı ve hücre siklusunu G1 veya G2 fazında durdurduğu, antianjiojenik, antiproliferatif, antiinflamatuvar, metastazı baskılayıcı, apoptozisi indükleyici ve hücre içi enerji moleküllerini düzenleyici işlevleri olduğu (AMPK azaltıcı) gösterilmiştir (5, 33) (Şekil 3).

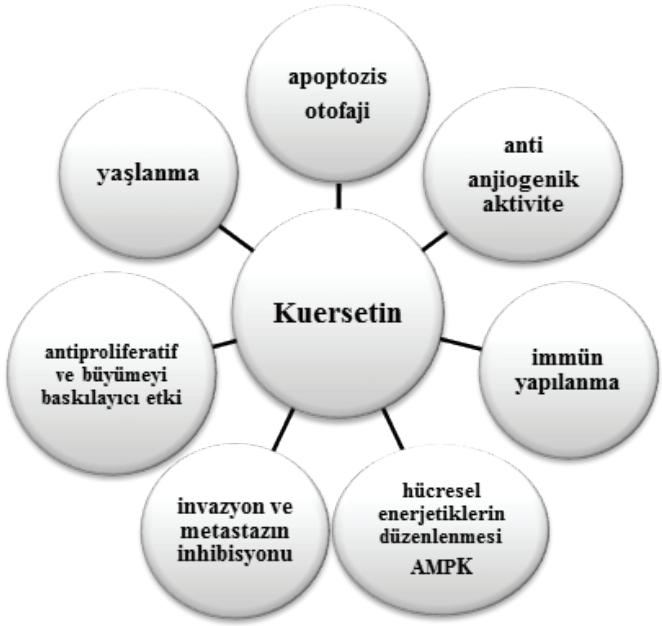
Siklooksijenaz 2 (COX2) enziminin katalizlediği prostaglandin E2 sentezi inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin kolorektal karsinogenesizde potansiyel gösterge olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında kuersetinin, COX2 mRNA ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Kuersetin verilen ratlarda kolon karsinogenesizinin erken preneoplastik lezyon oluşumunun proliferasyonunu azaltarak ve apoptozisi artırarak baskıladığı bulunmuştur (34).

Hücre ve hayvan çalışmalarında flavonollerin kanserden koruyucu etkisi gösterilmekle birlikte, yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçları farklılık göstermektedir (16,35-38). Uzun dönemli izlenen (28 yıl) bir Finlandiya çalışmasında, bireylerin aldıkları toplam flavonol, flavon, flavonon alımı ile akciğer kanser riski arasında ters ilişki gösterilmiştir. Flavonollerden kuersetin (günlük >4.3 mg) alımının toplam kanser ve akciğer kanseri riskini azalttığı (sırasıyla RR= 0.77, RR= 0.47) bulunmuş, kamferol ve mirisetin alımı ve kanser riski arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (16). İzlem süresi 5 yıl ve daha az olan iki Hollanda çalışmasında ise, yüksek flavonol ve/veya kuersetin alımı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (35,36).

İngiltere'de kolon kanseri ile toplam ve flavonoid alt grupları tüketimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Vaka kontrol çalışmasında 264 kolorektal kanserli hasta ve 408 kontrol grubu yer almıştır. Çalışma sonucunda, diyet flavonol, alımı ile kanser riski arasında ilişki bulunamamış, ancak flavonollerden kuersetin alımı ile kolon kanseri riskinde azalma olduğu, rektal kanser riskinde ise fark olmadığı belirlenmiştir (37).

İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada (10000 kanser vakası, 16000 kontrol grubu) flavonoidler ve flavonoller ile kanser riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Flavonol alımı ile oral ve laringeal kanser (sırasıyla RR= 0.62 ve RR= 0.32), kolorektal kanser (RR= 0.64), meme kanseri (RR= 0.80), over kanseri (RR= 0.63), renal kanser (RR= 0.69) arasında ters ilişki bulunmuştur (38).

Kanser oluşumundan, genetik, çevresel pek çok etmenin rol oynadığı pek çok biyolojik mekanizma sorumludur. Kanserden korunmada doğru beslenme alışkanlıkları çok önemlidir. Bununla birlikte, kanserden korunmada ve tümör progresyonunun önlenmesinde tek bir besin ögesi veya fitokimyasal sorumlu olamaz. Diğer besin ögelerinde olduğu gibi, flavonoid grup ve flavonollerin de koruyucu çeşitli biyolojik aktivitelerinin etkin şekilde işlev görebilmesi, için diğer besin ögeleri ile birlikte sebze, meyvelerden



Şekil 3. Kuersetinin kanserden korumadaki biyolojik işlevleri (5)

zengin dengeli bir diyet içerisinde alınması çok önemlidir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Flavonoller flavonoidler içerisinde yer alan, en aktif ve en geniş biyolojik aktiviteye sahip olan gruptur. Flavonol grupta yer alan kuersetin, kamferol ve mirisetin sebze ve meyvelerde yaygın olarak bulunurlar. Flavonollerin diyette günlük alım miktarının 20-35 mg olduğu ve bunun %65'inden fazlasının ise kuersetin ve glukozitleri olduğu tahmin edilmektedir. Flavonollerin başlıca işlevleri, antioksidan, antiinflamatuvar, antihipertansif, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiproliferatif özellikleridir.

Kuersetin ve diğer flavonollerin, kardiyovasküler/ serebrovasküler hastalıklardaki fonsiyonları ile ilgili in vitro in vivo çalışmalarda, vazodilatör, antiagregatör, oksidatif ve inflamatuvar hasarı önleyici, antihipertansif, antiaterojenik, endotelyumu ve miyokardiyumu iskemik hasara karşı koruyucu işlevleri gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise kuersetinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada kesinlik gösteren işlevinin antihipertansif etkisi olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte yapılan birçok epidemiyolojik çalışma sonucunda flavonol alımı ile kardiyovasküler/serebrovasküler hastalık riski arasında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

Flavonoller ve özellikle kuersetin ve kanserle ilişkili yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, bu bileşiklerin, tümör gelişiminin başlangıcından, invazyon ve metastaza kadar geçen farklı safhalarda antianjiojenik, antiproliferatif, antiinflamatuvar, apoptozisi indükleyici ve hücre içi enerji moleküllerini düzenleyici çeşitli işlevleri (AMPK azaltıcı) gösterilmiştir. Bununla birlikte flavonoller ve kanser arasındaki ilişkinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışma sonuçları çelişkilidir. Özellikle izlem süresi uzun olan çalışmalarda flavonol alımının kolorektal, meme, akciğer, larinks kanser riskini azalttığı gösterilmiş ancak bazı yapılan çalışmalarda ise flavonol alımı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Biyolojik olarak önemli aktif koruyucu işlevleri olan, flavonol grubu içeren besinlerin, günlük yeterli ve dengeli beslenme planı içerisinde yer alması, kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıklar ve kanserden korunma ve bu hastalık risklerinin azaltılmasında önemli yararlar sağlayacağı değerlendirilmektedir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

KAYNAKLAR

1. Wildman RE. Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods. Washington DC, 2001.
2. Graf BA, Milbury PE, Blumberg JB. Flavonols, flavones, and human health: Epidemiological evidence. J Med Food 2005;8(3):281-290.
3. Corradini E, Foglia P, Giansanti P, Gubbiotti R, Samperi R, Lagana. A Flavonoids: chemical properties and analytical methodologies of identification and quantitation in foods and plants. Nat Prod Res 2011;25(5):469-495.
4. Crozier A, Jaganathb B, Cliffordc M. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. Nat Prod Rep 2009;26:1001-1043.
5. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bioltto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. Biochem Pharmacol 2012;83: 6-15.
6. Perez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. Mol Aspects of Med 2010;31:478-494.
7. Davalos A, Castilla P, Gomez-Cordoves C, Bartolome B. Quercetin is bioavailable from a single ingestion of grape juice. Int J Food Sci Nutr 2006;57:391-398.
8. Kahraman A, Serteser M, Köken T. Flavonoidler. Kocatepe Tıp Dergisi 2002;3:01-08.
9. Rivera L, Moron R, Sanchez M, Zarzuelo A, Galisteo, M. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. Obesity (Silver Spring) 2008;16:2081-2087.
10. Hollman PC, Geelen A, Kromhout D. Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. J Nutr 2010;140:600-604.
11. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. J Nutr 2007;137:2405-2411.
12. Egert S, Boesch-Saadatmandi, C, Wolffram S, Rimbach G, Muller MJ. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. J Nutr 2010;140:278-284.
13. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr 2003;57:904-908.
14. Lin J, Rexrode KM, Hu F, Albert CM, Chae CU, Rimm EB, et al. Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary hearth disease in US women. Am J Epidemiol 2007;165:1305-1313.
15. Keli SO, Hertog MGL, Feskens EJM, Kromhout D. Flavonoids, antioxidant vitamins and risk of stroke. The Zutphen Study. Arch Intern Med 1996;156:637-642.
16. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. Am J Clin Nutr 2002;76:560-568.
17. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P,Albanes D, Pietinen P. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. Stroke 2000;31:2301-2306.
18. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Aaron F. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999;149:943-949.
19. Christian H, Keen CL, Kelm M. Flavanols and cardiovascular disease prevention. Eur Heart J 2010;31:2583-2592.
20. Benavente-Garcia O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. J Agric Food Chem 2008;56: 6185-6205.
21. Yao H, Xu W, Shi X, Zhang Z. Dietary flavonoids as cancer prevention agents. J Environ Sci Health C 2011;29:1-31.
22. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:154-160.
23. Theodoratou E, Kyle J, Cetnarskyj R, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:684-693.
24. Rossi M, Negri E, Talamini R, Bosetti C, Parpinel M, Gnagnarella P et al. Flavonoids and colorectal cancer in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1555-1558.
25. Bosetti C, Spertini L, Parpinel M, Gnagnarella P, Lagiou P, Negri E, et al. Flavonoids and breast cancer risk in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:805-808.
26. Fink BN, Steck SE, Wolff MSBritton JA, Kabat GC, Schroeder JC, et al. Dietary flavonoid intake and breast cancer risk among women on Long Island. Am J Epidemiol 2007;165:514-523.
27. Rossi M, Negri E, Lagiou P, Talamini R, Dal Maso L, Montella M, et al. Flavonoids and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. Int J Cancer 2008;123:895-898.
28. Frankenfeld CL, Cerhan JR, Cozen W, Davis S, Schenk M, Morton LM, et al. Dietary flavonoid intake and non-Hodgking lymphoma risk. Am J Clin Nutr 2008;87:1439-1445.
29. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Hellövaara M, Teppo L, Pukkala E, et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. Am J Epidemiol 1997;146:223-230.
30. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland). Cancer Causes Control 2001;12:789-796.
31. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57-70.
32. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-674.
33. Gee JM, Hara H, Johnson IT. Supression of intestinal crypt cell proliferation and aberrant crypt foci by dietary quercetin in rats. Nutr Cancer 2002;43:193-201.
34. Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY, et al. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis. J Nutr 2009;139:101-105.
35. Goldbohm RA, Hertog MGL, Brants HAM, van Poppl G, van den Brandt PA. Consumption of black tea and cancer risk: A prospective cohort study. J Natl Cancer Inst 1996;88:93-100.
36. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary flavonoids and cancer risk in the Zutphen Elderly Study. Nutr Cancer 1994;22:175-184.
37. Kyle JA, Sharp L, Little J, Duthie GG, McNeill G. Dietary flavonoid intake and colorectal cancer: a case–control study. British J Nutr 2010;103:429-436.
38. Rossi M, Bosetti C, Negri E, Lagiou P, LaVecchia C. Flavonoids, proanthocyanidins and cancer risk: A Network of case- control studies from Italy. Nutr Cancer 2010;62(7):871-877.