

## The Effects of Flavonoids on The Development and Progression of Cancer

Fatmanur Şirin ŞENGÜN<sup>1,a</sup>, Aliye ÖZENOĞLU<sup>2,b</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Istinye University, Istanbul, TURKEY

<sup>2</sup> Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Istanbul Bilgi University, Istanbul, TURKEY

ORCIDS: <sup>a</sup> 0000-0001-8608-0061; <sup>b</sup>0000-0003-3101-7342

### ABSTRACT

Flavonoids are bioactive components that protect plants from harmful factors. It has been found that flavonoids, which are abundant in vegetables, fruits and cereals, have many important properties, including anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic, antihypertensive, antimicrobial. Because of these properties, flavonoids are important in the prevention and treatment of non-communicable chronic diseases such as cardiovascular diseases, diabetes, obesity, especially cancer. In recent years, with the increasing demand for natural herbal treatments and the increase in cancer-related deaths, the effects of flavonoids on cancer have become a frequently researched topic in studies. In this review, the effects of flavonoids on the course and development of cancer have been examined.

**Key words:** Antioxidant, Cancer, Flavonoids, Oxidative stress.

## Flavonoidlerin Kanser Gelişimi ve Seyri Üzerine Etkileri

### ÖZ

Flavonoidler, bitkileri zararlı etkenlere karşı koruyan biyoaktif bileşenlerdir. Sebze, meyve ve tahıllarda bol miktarda bulunan flavonoidlerin; antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, antimikrobiyal olmak üzere birçok önemli özelliklere sahip oldukları saptanmıştır. Bu özellikleri nedeniyle flavonoidler, kanser başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önem taşımaktadır. Son yıllarda doğal bitkisel tedavilere artan talep ve kansere bağlı ölümlerin artması ile birlikte flavonoidlerin kanser üzerindeki etkileri çalışmalarda sıklıkla araştırılan bir konu haline gelmiştir. Bu derlemede, flavonoidlerin kanser gelişimi ve seyri üzerindeki etkilerini ele alan çalışmalar incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Antioksidan, Flavonoidler, Kanser, Oksidatif stres.

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her altı ölümden birisinin kanser nedeniyle meydana geldiğini ve kanserin hastalığa bağlı ölümlerin en önde gelen nedenlerinden birisi olduğunu bildirmiştir (WHO, 2022). Amerikan Kanser Topluluğu, kanser riskini azaltmak için sebze, meyve ve tam tahıllar gibi bitkisel besinlerce zengin bir diyet önermektedir (Rock ve ark., 2020). Bitkisel besinler; vitaminler, mineraller, lifler ve fitokimyasallar olmak üzere birçok biyoaktif bileşen içermektedir. Bu bileşenler diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi beslenmeye bağlı kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu olumlu etkileri nedeniyle günümüzde bitkilerin terapötik amaçlarla kullanımı pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Gelişen teknoloji, beraberinde kimyasal ilaç üretimini ve kullanımını arttırmıştır. Bununla birlikte, ilaçların çeşitli yan etkileri nedeniyle tedavi uyumun düşük olması, çeşitli bitkiler ve bitkisel ürünlerin tedavi amacıyla kullanılmasına duyulan ilgiyi artırmıştır (Mohammed ve ark., 2020).

Fitokimyasallar, bitkilerin kendilerine has renk, koku ve tatlarının oluşmasında görevli, besin olarak tüketildiklerinde sağlığa faydalı etkileri olan sekonder bitki metabolitleri olarak adlandırılmaktadır (Demir ve Akpınar, 2020). Literatürde üzerinde en çok durulan ve doğada en sık rastlanan fitokimyasal grubu polifenollerdir.

## Polifenoller/Fenolik Bileşikler

Polifenoller, diğer adı ile fenolik bileşikler; patojen varlığı, ultraviyole ışın maruziyeti, kötü iklim koşulları gibi olumsuz durumlarda bitkiler tarafından sentezlenen savunma mekanizmasında görevli biyoaktif bileşenlerdir. Günümüze kadar 8000'den fazla fenolik bileşik tanımlanmıştır (Di Lorenzo ve ark., 2021; Çimen ve ark., 2020). Doğal polifenoller; sebze, meyve, baklagiller, tahıllar, tohumların yenilebilir bitki kısımlarında, ayrıca kırmızı şarap ve kakao gibi besinlerde bulunmaktadır (Baião ve ark., 2017).

Polifenollerin insan sağlığı üzerine etkilerini inceleyen in vivo ve in vitro çalışmalarda, polifenollerin antimikrobiyal, antitrombotik, antiinflamatuvar, antiaterjik ve antioksidan özellikleri belirlenmiştir (Çimen ve ark., 2020; Baião ve ark., 2017; Ganesan ve Xu, 2017).

Polifenoller genel olarak flavonoidler ve flavonoid olmayanlar olarak iki sınıfta incelenmektedir. Bu iki sınıf da kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır (Di Lorenzo ve ark., 2021).

Flavonoid olmayan polifenoller; fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar olarak üç grupta incelenmektedir. Bunlardan fenolik asitler, benzoik asit ve sinamik asit olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Fenolik asitler; kahve, çay gibi içecekler yanında erik, yaban mersini, kivi, elma ve kiraz gibi meyvelerde bulunmaktadır. Stilbenlerin en bilinen grubu resveratroidir.



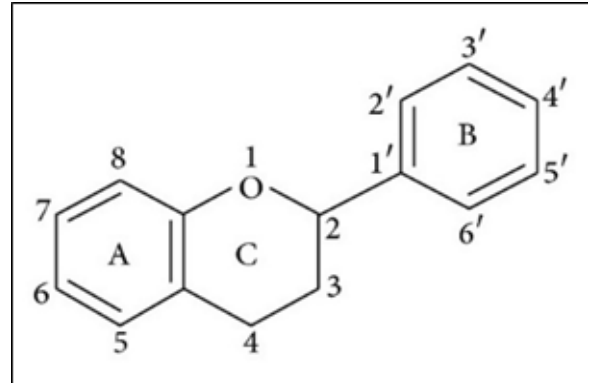
Şekil 1. Fenolik Bileşiklerinin Sınıflandırılması (Baião ve ark., 2017'den uyarlanmıştır).

Kırmızı şarap ve fıstık türevleri stilben içermektedir. Lignanlar ise keten tohumu, baklagiller, tahıllar ile bazı meyve ve sebzelerde bulunmaktadır (Baião ve ark., 2017; Ganesan ve Xu, 2017).

Fenolik bileşiklerin yarısından fazlasını flavonoidler oluşturmaktadır. Flavonoidler; kalkonlar, flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavanoller, izoflavonlar, kateşinler ve antosiyanidinler olmak üzere bir dizi alt grupta ele alınmaktadır. En çok çalışılan polifenol grubunun flavonoidler olduğu bilinmektedir (Baião ve ark., 2017).

### FLAVONOİDLER

Flavonoidler; iki benzen halkası (A ve B) ve bu halkaları birbirine bağlayan heterosikliklik piran halkasından (C) oluşan ve temel olarak C6-C3-C6 konfigürasyonuna sahip bitki sekonder metabolitleri olmakla birlikte, bitkilerin başta fotosentez yapan hücrelerinde olmak üzere tüm bitki kısımlarında meydana gelen en yaygın fenolik bileşikler grubudur (Kumar ve Pandey, 2013). Flavonoidlerin bitki fizyolojisindeki temel görevi savunma olup, çiçeklerin renkleri ve kokularından sorumludurlar. Flavonoidler, bitkiyi zararlı UV ışınlarından, şiddetli stres ortamlarından korumakta ve bu gibi durumlarda sentezleri artmaktadır (Forni ve ark., 2021). Flavonoidlerin faaliyetleri, kimyasal yapılarına göre değişkenlik göstermektedir. Flavonoidler hidroksilasyon ve polimerizasyon dereceleri gibi çeşitli faktörlere göre sınıflandırılmaktadır (Kumar ve Pandey, 2013).



Şekil 2. Flavonoidlerin Genel Yapısı (Kumar ve Pandey, 2013)

### Flavonoller

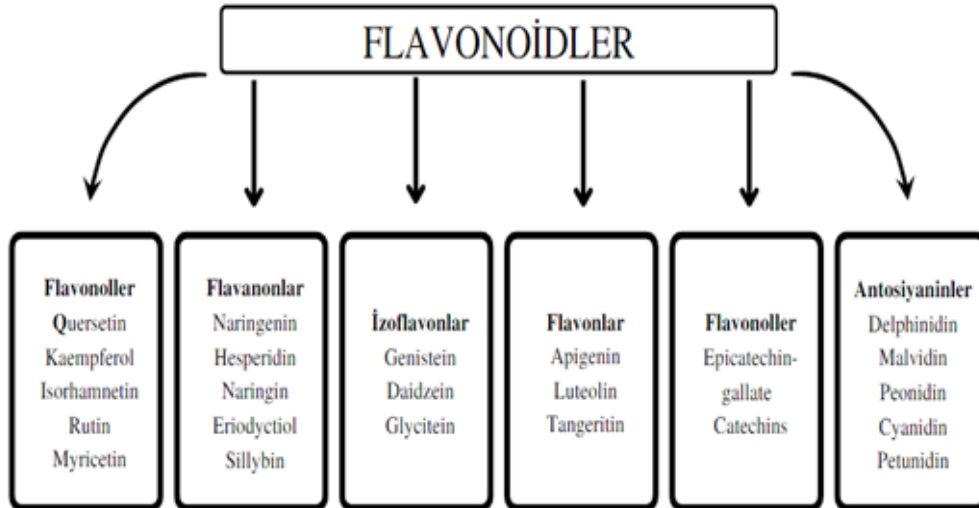
Flavonoller, bitkilerde doğal olarak bulunurlar. Bitkilerde en yaygın bulunan flavonoller; kuersetin, kaempferol, rutin, fisetin ve myricetin'dir (Tahir ve ark., 2021).

Üzüm, ahududu, portakal, limon, turp yaprakları, rezene, biber tohumları, Brüksel lahanası, kuzukulağı ve siyah fasulye gibi bitkiler flavonol içeriğine sahiptir (Zakaryan ve ark., 2017).

### Flavanonlar

Narenciye flavonoidleri olarak da bilinen flavanonlar; meyvenin özellikle beyaz olan iç kabuğunda ve zar kısmında bulunmaktadır ve acı tattan sorumludur. Naringenin ve hesperidin, flavanonların en bilinen türleridir.

Diyet kaynakları; portakal, limon, kumkuat, bergamot, greylift gibi meyvelerdir. Flavanonlar, flavonoidler arasında biyoyararlanımı en yüksek gruptur (Suna ve Ayaz, 2019; Barreca ve ark., 2017).



Şekil 3. Flavonoidlerin Sınıflandırılması (Di Lorenzo ve ark., 2021'den uyarlanmıştır).

## İzoflavonlar

İzoflavonlar, soya fasulyesi başta olmak üzere baklagillerde bulunan bir flavonoid alt sınıfıdır. İzoflavonlar antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. İzoflavonlar, karsinogenez süreçlerini önlemeye yönelik faaliyetlerde rol alırlar. Dolayısıyla, anti-kanser özelliğindedir. (Yu ve ark., 2016).

## Flavonlar

Flavonlar, doğal pestisit görevine sahip flavonoidlerdir. Bitkileri zararlı böceklere, hastalıklara ve UV ışınlarına karşı korumada görevlidir. Apigenin ve luteolin, en bilinen flavon çeşitleridir. Diyet kaynakları; maydanoz, zeytin, kivi, enginar, papatya çayı ve siyah çay, bezelye gibi besinlerdir. Sebzelerde tahıllara oranla daha fazla bulunmaktadır. Flavonların biyoyararlanımı diğer flavonoid türlerine kıyasla daha azdır (Hostetler ve ark., 2017).

## Flavon-3-oller/Kateşinler

Kateşinler, flavonoidlerin en karmaşık gruplarıdır. Kateşin ve epigallokateşingallat en bilinen flavon-3-ollerdir. Diyetle flavonoid alımının neredeyse %85'ini kateşinler oluşturmaktadır.

Siyah ve yeşil çay, diyetle alınan toplam kateşinin önemli bir bölümünü oluştururken elma, çikolata gibi besinler de kateşin içermektedir. (Kuhnle, 2018; Lei ve ark., 2016).

## Antosiyaninler

Antosiyaninler, kırmızı-turuncu ve mavi-mor renklere sorumlu, biyoyararlanımı zayıf olan, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip flavonoid çeşididir (Wallace ve Giusti, 2015). Delfinidin ve siyanidin, üzerinde en çok durulan antosiyaninlerdir. Antosiyaninler; göz hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edilmesinde etkilidir. Bir araştırmada, antosiyaninlerin önemli derecede oksijen radikali absorbe etme kapasitesine sahip olduğu ve inflamasyon belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2017).

## FLAVONOİDLER VE KANSER

Dünya Sağlık Örgütü, kanseri anormal hücrelerin kontrolsüzce büyüerek ve çoğalarak, vücudun herhangi bir dokusunda başlayabilen ve yayılım gösterebilen bir hastalık olarak tanımlamıştır. Kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin en önde gelen nedenlerinden olup kanser gelişiminin önlenmesi için sebze ve meyvelerin bol tüketilmesi önerilmektedir (WHO, 2022).

Kanser gelişiminin altında yatan temel etmenlerden birisi kronik inflamasyondur. İnflamatuvar süreçlerin kronik hale gelmesi, tümörün büyümesine katkıda bulunmakta ve kanserin gelişme ve ilerleme riskini arttırmaktadır (Greten ve Grivennikov, 2019). Kanser gelişimindeki bir diğer neden ise hücrelerin apoptoza karşı direnç göstermesidir. Hücreler normal şartlar altında mitokondri yoluyla apoptozu gerçekleştirebilmekte, ancak kanser hücreleri apoptozdan kaçabilmektedir. Oksidatif stres de kanser gelişimine katkıda bulunan etkenlerdendir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artması ve bu artışa rağmen antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu oluşmaktadır. Oksidatif stres zaman içerisinde kanser riskini arttırmakta ve inflamasyonu tetiklemektedir (Zhao ve ark., 2021).

Kanser gelişiminin altında yatan bir diğer neden DNA hasarıdır. DNA hasarı, hücrede mutasyonların meydana gelmesini kolaylaştırır. Mutasyon, kanserin gelişmesi ve kanser hücresinin hayatta kalması için gereken özelliklerin kazanılmasında gereklidir. Tüm bu nedenlerle DNA hasarı, mutasyonların artmasına bağlı olarak kanser ile sonuçlanmaktadır. Flavonoidler, antioksidan ve antikanser aktiviteleri ile kanserin önlenmesi, gelişmesi ve tedavisinde önemli etkilere sahiptir (Gold-Smith ve ark., 2016; Senga ve Grose, 2021).

## Flavonoidler ve Antikanser Aktiviteleri

Flavonoidler inflamasyon belirteçlerini azaltarak, reaktif oksijen türlerini temizleyerek, hücre büyümesini ve metastaz süreçlerini inhibe ederek, apoptozu indükleyerek ve tümör hücrelerinin poliferasyonunu engelleyerek antikanser etki göstermektedir (Forni ve ark., 2021).

## Flavonoidler ve Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon, kanser gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Çeşitli inflamatuvar hastalıkların uzun dönemde beraberinde karsinojenez süreçlerini başlattığı bilinmektedir (Forni ve ark., 2021). Bir çalışmada, bir flavonoid olan taxifolinin akciğer hasarına sahip albino fareler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sigara dumanı ve araba egzozuna maruz bırakılan albino farelere 14 gün boyunca oral taxifolin takviyesi uygulanmıştır. Uygulama sonrasında farelerdeki akciğer hasarının iyileştiği, taxifolinin antioksidan sinyal yollarını uyararak inflamasyonu baskıladığı görülmüştür (Islam ve ark., 2021).

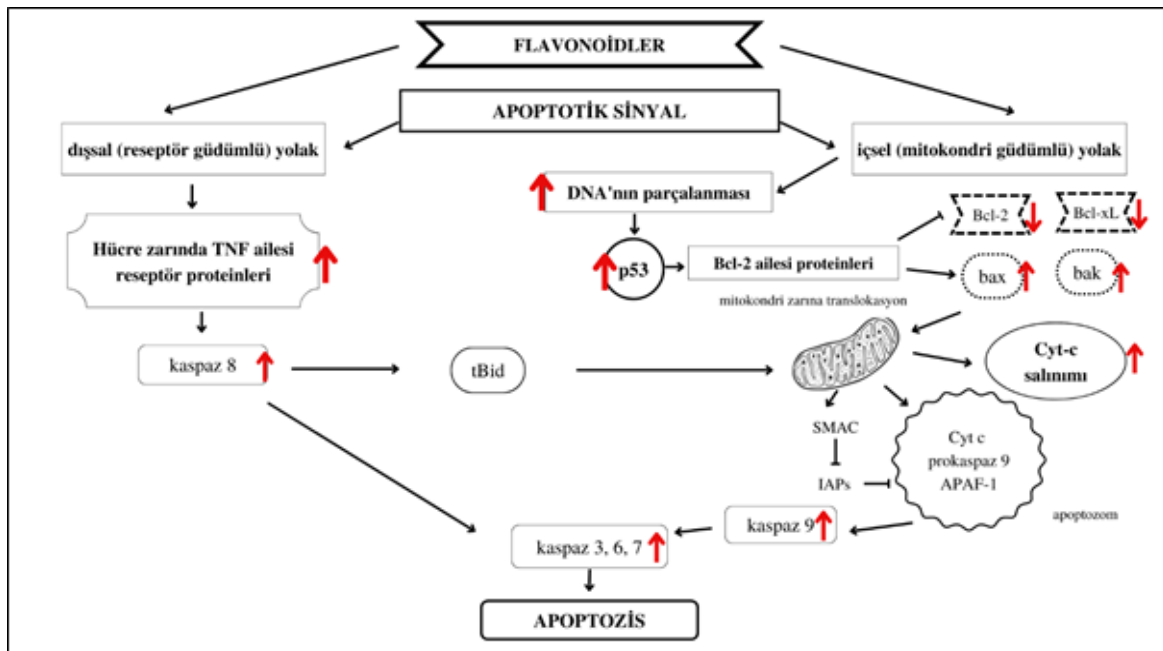
## Flavonoidler ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, kanserin tüm evrelerinde yer almaktadır. Kanser hücreleri daha yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROS) içermektedir. Bunun nedeni, hücrenin antioksidan sisteminin yetersiz ve verimsiz bir hale gelmesidir. Oksidatif stres, tümör hücrelerinin proliferasyonunun artmasına neden olmaktadır (Forni ve ark., 2021). Antioksidanlar, oksidatif stresi azaltarak terapötik etki göstermektedir. Flavonoidler, yüksek antioksidan kapasiteleri nedeniyle anti kanser aktiviteye sahip besin bileşenlerindedir. Artan kanıtlar, flavonoidlerin ROS seviyelerini baskılayarak karsinojenez engelleyebileceğini göstermektedir (Slika ve ark., 2022). Flavonoidlerin oksidatif

strese karşı koruyucu etkileri saptamak amacıyla yürütülen bir çalışmada Chrysin flavonoidi kullanılmıştır. Çalışma kapsamında sıçanlara 30 gün süre ile oral Chrysin takviyesi verilmiştir. Çalışma sonucunda Chrysin'in süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri aktive ederek oksidatif stresin komplikasyonlarını önlediği görülmüştür (Yuvaraj ve ark., 2021).

## Flavonoidler ve Apoptoz

Apoptoz, hücrenin genetik materyali tarafından kontrol edilen programlanmış hücre ölümüdür (Khan ve ark., 2020). Apoptoz inhibisyonu, karsinojenez süreçlerinin altında yatan önemli bir sorundur (Forni ve ark., 2021). Ana sinyal proteini (kaspaz 8) ve TNF ailesi reseptör proteinlerinin başlattığı dışsal yolak ve Bcl-2 ailesi proteinlerinin, kaspaz enzimlerini (kaspaz 9, 3, 6 ve 7) aktive ettiği, mitokondri güdümlü içsel yolak olmak üzere apoptozun iki ana sinyal yolağı vardır (Kopustinskiene ve ark., 2020). Onkojenik genler, pro-apoptotik proteinleri ve kaspazları inhibe ederken, aktive edilmiş anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Flavonoidler, içsel ve dışsal apoptotik sinyal yolları üzerinde etkili olabilmektedir. Örneğin; Daidzein flavonoidinin, içsel yolakta etkili ve Bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan Bak proteininin regülasyonu yoluyla apoptozu indüklediği görülmüştür (Park ve ark., 2013). Bir narenciye flavonoidi olan Naringenin'in hepatoselüler karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediği ve hücre büyümesini inhibe



Şekil 4. Flavonoidlerin içsel ve dışsal apoptotik yollardaki hedefleri

(Kopustinskiene ve ark., 2020'den uyarlanmıştır. Kırmızı oklar flavonoidlerin etkilerini göstermektedir.)

ettiği bildirilmiştir (Arul ve Subramanian, 2013). Naringenin ile yapılan bir başka çalışmada ise Naringenin'in prooksidan aktivite gösterdiği ve tümör hücrelerinin bıraktığı hasarı arttırdığı gözlenmiştir (Toricelli ve ark., 2021).

Literatürde flavonoidlerin antikanserojenik etkilerini araştıran pek çok çalışma yer almaktadır (Batra ve Sharma, 2013; Amawi ve ark., 2017; Slika ve ark., 2022). Bu çalışmalarda, flavonoidlerin DNA hasarını, oksidatif stresi, inflamasyonu, tümör hücrelerinin poliferasyonunu ve büyümesi inhibe ederek, ayrıca apoptozu indükleyerek anti kanser aktiviteler gösterdiği belirlenmiştir.

Yeşil çay, flavonoidlerin antikanserojenik etkilerine dair yapılan araştırmalarda sıklıkla ele alınmıştır. İçeriğindeki epigallokateşingallat flavonoidinin birçok kanser türüne karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Yeşil çayın meme kanseri üzerine koruyucu etkilerini araştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, postmenapozal dönemdeki sağlıklı 1075 kadın katılımcıya 12 ay boyunca epigallokateşingallat içeren kateşin takviyesi verilmiştir (Samavat ve ark., 2017). Bu uygulama sonrasında kadınlarda mamografik yoğunluğun azaldığı tespit edilmiştir. Çalışma bulguları, yeşil çayın kemopreventif etkileri olduğu düşündürmektedir.

Bir fitoöstrojen ve flavonoid olan izoflavon içerikleri nedeniyle soyalı besinlerin özellikle meme kanseri tedavisindeki etkinlikleri araştırılmıştır. Bir kohort çalışmasında, diyetle izoflavon alımının tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkisi incelenmiştir. Çalışma kapsamında Kuzey Amerika'da yaşayan 6235 meme kanserli kadın yaklaşık 10 yıl boyunca takip edilmiş ve bu takip sırasında 1224 ölüm bildirilmiştir. Diyetle izoflavon alımı en yüksek olan kadınların tüm nedenlere bağlı mortalite oranında %21'lik bir düşüş gözlenmiştir. Çalışma sonucunda diyetle izoflavon alımı mortalite riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

Flavonoidlerin antikanserojenik etkileri üzerine yapılan başka bir çalışmada ise Myricetin flavonoidi ele alınmıştır. Çalışma kapsamında Myricetin flavonoidinin lösemi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda; Myricetin'in lösemi dahil olmak üzere pek çok kanser türü ile ilişkilendirilen IMDPH gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve bu yolla lösemi hücrelerinin

apoptozunu indüklediği saptanmıştır (Pan ve ark., 2016). Bu bulgular flavonoidlerin antitümör özelliklere sahip olduğunu desteklemektedir.

## SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi inflamatuvar ve oksidatif süreçlerin eşlik ettiği pek çok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde flavonoidler önemli yere sahiptir. DSÖ'nün hastalığa bağlı ölümlerin en önemli ikinci nedeni olarak tanımladığı kanser kronik inflamasyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve apoptoz inhibisyonu ile karakterize bir hastalıktır. Flavonoidler; antiinflamatuvar, antioksidan, apoptozu indükleyici, tümör hücrelerinin poliferasyonunu önleyici ve inhibe edici etkileri nedeniyle kanserin önlenmesi ve tedavisinde etkili olan biyoaktif bileşenlerdir. Literatürdeki çalışmalar flavonoidlerin antioksidan özellik göstermekle beraber bazı durumlarda prooksidan özellik gösterebileceğini de ortaya koymuştur. Kesin kanıtlar için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Amerikan Kanser Topluluğu, kanseri önlemeye yönelik olarak bitkisel besinlerin ağırlıkta olduğu bir diyet modeli ile beslenilmesini, işlenmiş et ve kırmızı et tüketiminin sınırlandırılması ve basit karbonhidratlar yerine kompleks karbonhidratların tercih edilmesini önermektedir. Akdeniz Diyeti, Amerikan Kanser Topluluğu'nun önerilerine uyan ve flavonoid içeriği yüksek bir diyettir. Bu bağlamda, kanserden korunmak için Akdeniz diyetine uygun bir beslenme modeli önerilebilir.

## YAZARLIK KATKISI

Fikir-Kavram: FŞŞ, AÖ; Tasarım: FŞŞ; Danışmanlık: AÖ; Veri toplama: FŞŞ, AÖ; Analiz ve/veya yorum: FŞŞ, AÖ; Kaynak Tarama: FŞŞ, AÖ; Makalenin Yazımı: FŞŞ; Eleştirel İnceleme: AÖ.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.



## KAYNAKLAR

- Amawi, H., Ashby, C. R., Jr, & Tiwari, A. K. (2017). Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: what's limiting? *Chinese journal of cancer*, 36(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0217-4>
- Baião, D., de Freitas, C. S., Gomes, L. P., da Silva, D., Correa, A., Pereira, P. R., Aguilã, E., & Paschoalin, V. (2017). Polyphenols from Root, Tubercles and Grains Cropped in Brazil: Chemical and Nutritional Characterization and Their Effects on Human Health and Diseases. *Nutrients*, 9(9), 1044. <https://doi.org/10.3390/nu9091044>
- Barreca, D., Gattuso, G., Bellocco, E., Calderaro, A., Trombetta, D., Smeriglio, A., Laganà, G., Daglia, M., Meneghini, S., & Nabavi, S. M. (2017). Flavanones: Citrus Phytochemical With Health-Promoting Properties. *Biofactors* (Oxford, England), 43(4), 495-506. <https://doi.org/10.1002/Biof.1363>
- Batra, P., & Sharma, A. K. (2013). Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 3(6), 439-459. <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0117-5>
- Çimen F., Polat H., Ekici L. (2020). Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonunu Düzenleyici ve Nöroprotektif Etkileri. *Akademik Gıda*, 18 (2), 190-208. DOI: 10.24323/akademik-gida.758838
- Demir T, Akpınar Ö. (2022). Bitkilerde Bulunan Fitokimyasalların Biyolojik Aktiviteleri. *Türk-Tarım, Gıda, Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 8(8), 1734-1746. Doi: 1024925/turjaf. v8i8. 1734-1746.3484
- Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>
- Forni, C., Rossi, M., Borromeo, I., Feriotto, G., Platamone, G., Tabolacci, C., Mischiati, C., & Beninati, S. (2021). Flavonoids: A Myth or a Reality for Cancer Therapy? *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(12), 3583. <https://doi.org/10.3390/molecules26123583>
- Ganesan, K., & Xu, B. (2017). A Critical Review on Polyphenols and Health Benefits of Black Soybeans. *Nutrients*, 9(5), 455. <https://doi.org/10.3390/nu9050455>
- Gold-Smith, F., Fernandez, A., & Bishop, K. (2016). Mangiferin and Cancer: Mechanisms of Action. *Nutrients*, 8(7), 396. <https://doi.org/10.3390/nu8070396>
- Greten, F.R., Grivennikov, S.I. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, 51(1), 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
- Hostetler, G. L., Ralston, R. A., & Schwartz, S. J. (2017). Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 8(3), 423-435. <https://doi.org/10.3945/an.116.012948>
- Islam, J., Shree, A., Vafa, A., Afzal, S. M., & Sultana, S. (2021). Taxifolin ameliorates Benzo[a]pyrene-induced lung injury possibly via stimulating the Nrf2 signalling pathway. *International immunopharmacology*, 96, 107566. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107566>
- Khan, A. U., Dagur, H. S., Khan, M., Malik, N., Alam, M., & Mushtaque, M. (2021). Therapeutic role of flavonoids and flavones in cancer prevention: Current trends and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 3, 100010.
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
- Kuhnle G. (2018). Nutrition epidemiology of flavan-3-ols: The known unknowns. *Molecular aspects of medicine*, 61, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.10.003>
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lei, L., Yang, Y., He, H., Chen, E., Du, L., Dong, J., & Yang, J. (2016). Flavan-3-ols consumption and cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Oncotarget*, 7(45), 73573-73592. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12017>
- Liu, H., Dong, Y., Gao, Y., Du, Z., Wang, Y., Cheng, P., Chen, A., & Huang, H. (2016). The Fascinating Effects Of Baicalein On Cancer: A Review. *International Journal Of Molecular Sciences*, 17(10), 1681. <https://doi.org/10.3390/ijms17101681>
- Mohammed, F. S., Günal, S., Pehlivan, M., Doğan, M., Sevindik, M. & Akgül, H. (2020). Phenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Potential of Endemic *Ferulago platycarpa*. *Gazi University Journal of Science*, 33 (4), 670-677. DOI: 10.35378/gujs.707555
- Pan, H., Hu, Q., Wang, J., Liu, Z., Wu, D., Lu, W., & Huang, J. (2016). Myricetin is a novel inhibitor of human inosine 5'-monophosphate dehydrogenase with anti-leukemia activity. *Biochemical and biophysical research communications*, 477(4), 915-922. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.158>
- Park, H. J., Jeon, Y. K., You, D. H., & Nam, M. J. (2013). Daidzein causes cytochrome c-mediated apoptosis via the Bcl-2 family in human hepatic cancer cells. *Food and chemical*

- toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 60, 542-549. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.022>
- Pichler, C., Ferk, F., Al-Serori, H., Huber, W., Jäger, W., Waldherr, M., Mišik, M., Kundi, M., Nersesyan, A., Herbacek, I., & Knasmueller, S. (2017). Xanthohumol Prevents DNA Damage by Dietary Carcinogens: Results of a Human Intervention Trial. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 10(2), 153-160. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0378>
- Rock, C. L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S. M., McCullough, M. L., Patel, A. V., Andrews, K. S., Bandera, E. V., Spees, C. K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Kushi, L. H., Caan, B. J., Kibbe, D., Black, J. D., Wiedt, T. L., McMahon, C., ... Doyle, C. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(4), 245-271. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- Samavat, H., Ursin, G., Emory, T. H., Lee, E., Wang, R., Torkelson, C. J., Dostal, A. M., Swenson, K., Le, C. T., Yang, C. S., Yu, M. C., Yee, D., Wu, A. H., Yuan, J. M., & Kurzer, M. S. (2017). A Randomized Controlled Trial of Green Tea Extract Supplementation and Mammographic Density in Postmenopausal Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 10(12), 710-718. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0187>
- Slika, H., Mansour, H., Wehbe, N., Nasser, S.A., Iratni, R., Nasrallah, G., Shaito, A., Ghaddar, T., Kobeissy, F., Eid, A.H. (2022). Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112442. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112442>.
- Suna, G., & Ayaz, A. (2019). Turunçgil Flavonoidlerinin Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(2), 99-107. <https://doi.org/10.33076/2019.Bdd.511>
- Tahir, M. S., Almezgagi, M., Zhang, Y., Bashir, A., Abdullah, H. M., Gamah, M., Wang, X., Zhu, Q., Shen, X., Ma, Q., Ali, M., Solangi, Z. A., Malik, W. S., & Zhang, W. (2021). Mechanistic new insights of flavonols on neurodegenerative diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 137, 111253. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111253>
- Toricelli, P., Elia, A. C., Magara, G., Feriotta, G., Forni, C., Borromeo, I., De Martino, A., Tabolacci, C., Mischiati, C., & Beninati, S. (2021). Reduction Of Oxidative Stress And Ornithine Decarboxylase Expression In A Human Prostate Cancer Cell Line Pc-3 By A Combined Treatment With  $\alpha$ -Tocopherol And Naringenin. *Amino Acids*, 53(1), 63-72. <https://doi.org/10.1007/S00726-020-02925-1>
- Wallace, T. C., & Giusti, M. M. (2015). Anthocyanins. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(5), 620-622. <https://doi.org/10.3945/an.115.009233>
- World Health Organization (WHO). Factsheet: Cancer. (2022). Erişim: 01.06.2022 [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)
- Yu, J., Bi, X., Yu, B., & Chen, D. (2016). Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit And Possible Caveats. *Nutrients*, 8(6), 361. <https://doi.org/10.3390/Nu8060361>
- Yuvaraj, S., Ramprasath, T., Saravanan, B., Vasudevan, V., Sasikumar, S., & Selvam, G. S. (2021). Chrysin attenuates high-fat-diet-induced myocardial oxidative stress via upregulating eNOS and Nrf2 target genes in rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 476(7), 2719-2727. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04105-5>
- Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K. (2017). Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of virology*, 162(9), 2539-2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>
- Zhang, F. F., Haslam, D. E., Terry, M. B., Knight, J. A., Andrulis, I. L., Daly, M. B., Buys, S. S., & John, E. M. (2017). Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer*, 123(11), 2070-2079.
- Zhao, H., Wu, L., Yan, G. et al. (2021). Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Sig Transduct Target Ther* 6, 263 <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
- analysis. *Nutrients*, 10(9), 1182.
- Targher, G., Bertolini, L., Scala, L., Cigolini, M., Zenari, L., Falezza, G., & Arcaro, G. (2007). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17(7), 517-524.
- Tian, Z., Fan, X. T., Li, S. Z., Zhai, T., & Dong, J. (2020). Changes in bone metabolism after sleeve gastrectomy versus gastric bypass: a meta-analysis. *Obesity Surgery*, 30(1), 77-86.
- Vranić, L., Mikolašević, I., & Milić, S. (2019). Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity?. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 541.
- Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L. (2017). Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24(6), 389-394.



Walsh, J. S., Evans, A. L., Bowles, S., Naylor, K. E., Jones, K. S., Schoenmakers, I., ... & Eastell, R. (2016). Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *The American journal of clinical nutrition*, 103(6), 1465-1471.

Wamberg, L., Kampmann, U., Stødkilde-Jørgensen, H., Rejnmark, L., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2013). Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels—results from a randomized trial. *European journal of internal medicine*, 24(7), 644-649.

Wamberg, L., Pedersen, S. B., Rejnmark, L., & Richelsen, B. (2015). Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Current Obesity Reports*, 4(4), 429-440.