

PAPER DETAILS

TITLE: CYNARA SYRIACA'DAN ELDE EDİLEN FLAVONOIDLERİN LÖSEMI HÜCRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

AUTHORS:

PAGES: 138-150

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424634>

ISSN 1015 - 3918



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
DERGİSİ**

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY
OF
ANKARA UNIVERSITY**

**Cilt/Vol : 32
Sayı/No : 3
Yıl/Year: 2003**



ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMCY
OF
ANKARA UNIVERSITY**

**Cilt/Vol:32
Sayı /No : 3
Yıl/Year: 2003**

Ankara - 2003

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ

(Ankara Ecz. Fak. Derg.)

Sahibi: Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN

Editör : Prof. Dr. Feyyaz ONUR

Danışma Kurulu:

Asuman KARAKAYA	(Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Peter J. HOUGHTON	(Kings College, Londra, İngiltere)
John S.DAVIES	(University of Wales, Swansea, İngiltere)
Diana ANDERSON	(University of Bradford, Bradford, İngiltere)
Peter Christian SCHMIDT	(Eberhard-Karls Universitaet, Tübingen, Almanya)
Henry R. BESCH	(Indiana University, Indianapolis, USA)
Muzaffer TUNCEL	(Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye)
Yusuf ÖZTÜRK	(Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye)
Ayşegül DEMİRHAN ERDEMİR	(Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye)
İhsan ÇALIŞ	(Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Toru OKUYAMA	(Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japonya)
Muhammad Iqbal CHOUDARY	(University of Karachi, Karachi, Pakistan)
Thomas J.SCHMIDT	(Universitaet Dusseldorf, Dusseldorf, Almanya)
Jack WOOLLEY	(Leicester University, Leicester, İngiltere)
Henk TIMMERMANN	(Vrije Universiteit, Amsterdam, Hollanda)
Sevil AŞICI	(Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye)
Meral TORUN	(Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Esin ŞENER	(Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Maksut COŞKUN	(Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Nurşin GÖNÜL	(Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Nurten ALTANLAR	(Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye)
Henk LINGEMAN	(Vrije Universiteit, Amsterdam, Hollanda)

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi farmasötik bilimler alanındaki önemli gelişmeleri içeren orijinal araştırmalar, derlemeler ve kısa bildiriler için uluslararası bir yayın ortamıdır. Bu dergi yılda 4 sayı yayınlanır. Yayımlanan yazıların sorumluluğu yazar(lar)ına aittir. Dergiye gönderilen makalelerin daha önce tamamen veya kısmen başka bir yerde yayınlanmamış veya yayını için başka bir yere başvuruda bulunulmamış olması gereklidir. Makaleler derginin arka sayfalarında yer alan yazım kurallarına uymalıdır.

Bu dergi, Chemical Abstracts (CA), Excerpta Medica Database (EMBASE), Medicinal Aromatic Plants Abstracts (MAPA) ve Türk Tıp Dizini 'nde indekslenmektedir.

Web adresi: www.pharmacy.ankara.edu.tr/journal

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Feyyaz ONUR

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan - ANKARA, e-mail: onur@pharmacy.ankara.edu.tr

Tel: (0312) 212 68 05 , Fax : (0312) 213 10 81

Editör Yardımcıları:

- Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY e-mail: gozcelik@pharmacy.ankara.edu.tr

- Doç. Dr. İlkey YILDIZ ÖREN e-mail: oren@pharmacy.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi Basımevi
2003

JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY OF ANKARA UNIVERSITY

(J. Fac. Pharm. Ankara)

Published by : Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN

Editör : Prof. Dr. Feyyaz ONUR

Editorial Board:

Asuman KARAKAYA	(Ankara University, Ankara, Turkey)
Peter J. HOUGHTON	(Kings College, Londra, U.K.)
John S.DAVIES	(University of Wales, Swansea, U.K.)
Diana ANDERSON	(University of Bradford, Bradford, U.K.)
Peter Christian SCHMIDT	(Eberhard-Karls Universitaet, Tübingen, Germany)
Henry R. BESCH	(Indiana University, Indianapolis, USA)
Muzaffer TUNCEL	(Anadolu University, Eskişehir, Turkey)
Yusuf ÖZTÜRK	(Anadolu University, Eskişehir, Turkey)
Ayşegül DEMİRHAN ERDEMİR	(Uludağ University, Bursa, Turkey)
İhsan ÇALIŞ	(Hacettepe University, Ankara, Turkey)
Toru OKUYAMA	(Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan)
Muhammad Iqbal CHOUDARY	(University of Karachi, Karachi, Pakistan)
Thomas J.SCHMIDT	(Universitaet Dusseldorf, Dusseldorf, Germany)
Jack WOOLLEY	(Leicester University, Leicester, U.K.)
Henk TIMMERMANN	(Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands)
Sevil AŞICI	(Ege University, İzmir, Turkey)
Meral TORUN	(Gazi University, Ankara, Turkey)
Esin ŞENER	(Ankara University, Ankara, Turkey)
Maksut COŞKUN	(Ankara University, Ankara, Turkey)
Nurşin GÖNÜL	(Ankara University, Ankara, Turkey)
Nurten ALTANLAR	(Ankara University, Ankara, Turkey)
Henk LINGEMAN	(Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands)

Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University is an international medium for the publication of original research reports, reviews and short Communications on relevant developments in pharmaceutical sciences. This journal is published quarterly. All the articles appeared in this journal are published on the responsibility of the author(s). The manuscript submitted to the journal should not be published previously as a whole or in part and not be submitted elsewhere. The manuscripts should be prepared in accordance with the requirements specified at the end of the issue.

This journal is indexed in Chemical Abstracts (CA), Excerpta Medica Database (EMBASE), Medicinal Aromatic Plants Abstracts (MAPA) and Turkish Medical Index

Web address : www.pharmacy.ankara.edu.tr/journal

Editorial correspondence:

Prof. Dr. Feyyaz ONUR

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry,
06100 Tandoğan-ANKARA, TURKEY, e-mail: onur@pharmacy.ankara.edu.tr
Tel: + 90 312 212 68 05, Fax : + 90 312 213 10 81

Editorial assistants:

- Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY e-mail: gozcelik@pharmacy.ankara.edu.tr
- Assoc. Prof. Dr. İlkey YILDIZ ÖREN e-mail: oren@pharmacy.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi Basımevi
2003

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Sayfa

Orjinal Makaleler/Original Articles

- Belkıs ATASEVER, Kadriye AKGÜN DAR, Serap ERDEM KURUCA, Nevruz TURAN, Vildan SEYHANLI, Ali MERİÇLİ • *Cynara syriaca*'dan elde edilen flavonoidlerin lösemi hücreleri üzerine etkisi • Effects of flavonoids obtained from *Cynara syriaca* on leukemic cells. 143
- Nurten ALTANLAR, Nihal YÜCEL, Ahmet AKIN • Occurence and susceptibility of motile *Aeromonas* spp. of untreated well water • Kuyu sularında hareketli *Aeromonas* varlığı ve antibiyotik duyarlılığı. 151
- Gülçin SALTAN ÇİTOĞLU, Nurten ALTANLAR • Antimicrobial activity of some plants used in folk medicine - Geleneksel tedavide kullanılan bazı bitkilerin antimikrobiyal aktiviteleri. 159
- İlkay YILDIZ ÖREN, Betül P. TEKİNER GÜLBAŞ - DFT Calculations of some antimicrobial active 3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-3-one derivatives - Bazı antimikrobiyal etkili 3,4-dihidro-1,4-benzoksazin-3-on türevlerinin DFT hesaplamaları, 165

Derlemeler / Reviews

- Feray SAATÇİ, Asuman BOZKIR - Aşıların nazal yoldan uygulanışı • Nasal delivery of vaccines. 175
- Zeynep ERDEN ÇALIŞIR, Deniz ÇALIŞKAN - Gıda katkı maddeleri ve insan sağlığı üzerine etkileri - Food additives and their effects on human health. 193

Kongreler/Congress

CYNARA SYRIACA'DAN ELDE EDİLEN FLAVONOİDLERİN LÖSEMİ HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECTS OF FLAVONOIDS OBTAINED FROM CYNARA SYRIACA ON LEUKEMIC CELLS

Belkis ATASEVER¹, Kadriye AKGÜN-DAR², Serap ERDEM KURUCA¹,
Nevruz TURAN², Vildan SEYHANLI³, Ali MERİÇLİ³

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

³ İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı

ABSTRACT

Flavonoids are bifenolik compounds with low molecule weight, which are found most plants in nature. Glycosides which of their subgroups are used as regulators of cardiovascular systems for a long time in past. Recently, flavonoids are studied anti-inflammatory effects, free radical scavenging activities and inhibitor effects in procarsinogenesis.

This study is investigated effects of caffeic acid, apigenin, apigenin-7-glikozid, luteolin, luteolin-7-glikozid, cynarin, which are obtained from cynara syriaca, on leukemic cell line (K562,DG75,BB58,B95) and blasts of patients with acute lymphoblastic leukemia.

Leukemic cells are incubated with six different doses of flavonoids (500, 50, 5, 1, 0.05, 0.005 fig/ml) for 3 days, Later cultures treated with MTT that viable cells are dying Afterformazan crystals in cells are solved with DMSO, are evaluated in ELISA spectrophotometer. According to control, proliferation and cytotoxicity index are accounted. The test of Student-t is used for statistical analysis effects of flavonoids.

500ug/ml caffeic acid show proliferative effects in both leukemic cells (23,5+/- 12,3) and cell lines (45 +/ -30.4). Cynarin (20,45+/-12,3), apigenin (19,5+/-9,6), luteolin-7-glycosid (19,5+/-12,1) and apigenin-7-glycosid (20,9+/-8,6) suggest cytotoxic effect in patients with acute lymphoblastic leukemia.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, flavonoids, in vitro cytotoxicity

ÖZET

Flavonoidler doğada birçok bitkide, yaygın olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı, bifenolik bileşiklerdir. Bu gruba dahil olan glikozidler kardiyovasküler sistem düzenleyicileri olarak çok eskiden beri kullanılmaktadır. Son yıllarda ise, antiinflamatuvar etkileri, serbest radikal temizleyici özellikleri ve prokarsinogeneze inhibitör etkileri araştırılmaktadır.

Bu çalışmada Cynara syriaca'dan elde edilen kafeik asit, apigenin, apigenin-7-glikozid, luteolin, luteolin-7-glikozid ve sinarinin akut lenfoblastik lösemili hastalardan alınan blastik hücreler ile lösemik hücre dizileri (DG75,B95, BB58,K562) üzerindeki etkileri araştırıldı.

Altı ayrı dozda (500, 50, 5, 1, 0.05, 0.005 f_g/ml) flavonoid belli sayıdaki hücreler ile in vitro kültür yapılarak, 3 gün sonunda canlı hücreler MTT (methyl-thiazol-tetrazolium-5 mg/ml) ile boyandı. Formazan kristalleri DMSO ile çözülüp spektrofotometrede ölçüldü. Kontrole göre proliferasyon ve sitotoksik indeksleri hesaplanarak, flavonoidlerin etkisi test edildi. İstatistiksel analizler için Student-t testi kullanıldı.

500/ug/ml kafeik asit hem hasta lösemi hücrelerinde (23,5+/- 12,3) hem de standardize edilmiş lösemi hücre serilerinde (45 +/-30,4) proliferatif etki gösterdi. Sinariti (20,45+/-12,3), apigenin (19,5+/-9,6), luteolin-7'-glikozid (19,5+/-12,1) ve apigenin-7-glikozid ise (20,9+/-8,6) oranında lösemi hastalarında sitotoksik etki gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, Flavonoidler, İn vitro sitotoksikite.

GİRİŞ

Flavonoidler meyve, sebze, tahıl gibi çeşitli bitkilerin kök, gövde ve çiçeklerinde ayrıca çay ve şarapta bulunurlar.(1) Genellikle ester, eter ya da glikozid türevleri bulunur. Üzerinde en çok çalışılan glikozidlerin kardiyak etkilerinin çok iyi bilinmesine rağmen sitotoksik etkileri konusunda çok az araştırma yapılmıştır.(7) 5000' den fazla farklı flavonoid tanımlanmıştır. Genel olarak 6 sınıfa ayrılırlar; flavonlar (apigenin, luteolin...), flavonoller (quercetin, myricetin...), flavononlar (naringenin, hesperedin...), catechinler (epicatechin, gallocatechin...), antosiyanidinler (siyanidin, pelargonidin...), izoflavonlar (genistein, daidzein...)(3)

Flavonoidlerle in vivo ve iv vitro olarak yapılan çalışmalar kansere karşı koruyucu birçok mekanizmada rol oynadığını göstermiştir. Bunlar; östrojenik/antiöstrojenik aktivite, antiproliferasyon, hücre siklusunun durdurulmasının ve apoptozisin indüksiyonu, oksidasyonun engellenmesi, deoksifikasyon enzimlerinin indüksiyonu, immun sistemin düzenlenmesi ve hücre içi sinyal iletimindeki değişikliklerdir.

Bugüne kadar flavonoidlerin lösemi hücrelerine etkisi ile ilgili araştırmalarda HL-60, K562, MOLT-4 ve Jurkat gibi standardize edilmiş hücre dizileri (celi line) kullanılmış ve quercetin, tartary buckwheat flavonoid (TBF), taxifolin ve nobiletinin inhibitör etkisi bulunmuştur. Bu etkiyi hücre siklusunu G1/S ve G2/M fazlarında durdurarak yaparlar.

Apigenin ve quercetinin lenfosit proliferasyonuna neden olan Concanavalin A' yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca apigenin; SW480, Caco-2 ve HT-29 celi line' larında hücre siklusunu G2/M fazında durdurmasının p53 ya da ras genleri ile ilişkili olabileceği, gen mutasyonuna uğramış ve kanserleşme gösteren hücrelerin apigenine duyarlı olduğunun gösterilmesiyle anlaşılmıştır.(8)

Genisteinin c-myc onkogeni üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Bu inhibisyon tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonu ile mümkün olabilir. C-myc G1 fazını yürütecek proteinlerin üretiminden sorumludur. Onun aşırı ekspresyonu ile bir onkogen haline gelmesi hücrenin G1 fazından GO fazına geçmesini yani farklılaşmasını engelleyerek hücrenin kanserleşmesine neden olmaktadır. Bu açıdan inhibisyonu önemlidir. Flavonoidlerin çoğu topoizomeraaz antagonistleridir. Topoizomeraaz I ve Topoizomeraaz II' yi inhibe ederler. (8)

Endotelial hücrelerde Daunomycin' in sitotoksitesini myricetin, flavone, apigenin arttırırken quercetin, kaempferol, rutin ve morin' in önemli miktarda bu sitotoksiteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Quercetin ve rutin' in bu koruyucu özelliği antioksidatif aktivitesine bağlanmıştır.(4) Flavonoidlerin halka yapılarının ve hidroksil gruplarının antioksidan olarak fonksiyon yapabilme potansiyeli vardır. Bu, flavonoidlerin hidroksil gruplarının pozisyonu ve sayıları ile ilişkilidir. DNA' nın oksidasyonu mutasyonların önemli bir nedenidir. HL60' ta quercetin, luteolin ve genisteinin oksidatif DNA hasarlarını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Biz bu çalışmamızda flavonlardan apigenin, luteolin, onların glikozid formları olan apigenin-7-glikozid, luteolin-7-glikozid, ayrıca fenolik asitlerden kafeik asit ve sinarin' in lösemi hücrelerinde sitotoksitesini araştırdık. Bunun için 11 hastadan alınan hücreler ve 4 farklı standardize edilmiş hücre dizisi (DG75,B95, BB58,K562) kullanıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Flavonoidlerin elde edilmesi:

Mersin, Ulaş köyü yol kenarından toplanıp gölgede kurutulduktan sonra toz haline getirilen materyalde, Soxhlet apareyinde önce petrol eteri ile tüketilerek lipofilik kısımlar ayrıldı. Petrol eteri alçak basınçta yoğunlaştırıldı. Petrol eteri ile tüketilmiş materyal, kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı ve Soxhlet apareyinde bu kez %96' lık etanolla tüketildi. Etanollü ekstre alçak basınçta yoğunlaştırıldı, su ile seyreltildi ve bir ayırma hunisinde sırasıyla benzen, kloroform ve etil asetatla tüketildi. Çözeltilerin önce susuz sodyum sülfatla suyu giderildi, sonra alçak basınçta yoğunlaştırıldı. Flavon bileşiklerinin izolasyonu için etil asetat ekstresiyle çalışıldı. Sütun ve prepatif kromatografi yöntemleriyle saflaştırılarak flavon bileşikleri izole edildi.

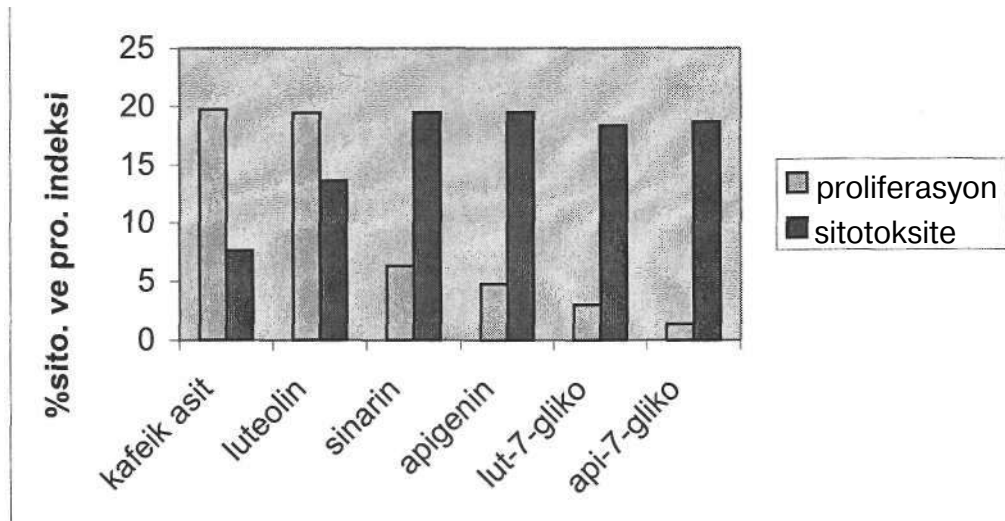
Hücrelerin hazırlanması:

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalına başvuran ALL(Akut lenfoblastik lösemi) hastalarından tanı amacıyla alınan heparinli kemik iliği ve periferik kan hücreleri kullanıldı. Kan örnekleri ficol (Sigma, histopaque-1077) ile ayrılarak, mononükleer hücreler izole edildi. IMDM+%10 Fetal Calf serumdan oluşan medyumla iki kez yıkanarak sayıldı ve 1×10^6 olacak şekilde ayarlandı. Lösemik hücre dizileri ise laboratuvarımızda birkaç kez pasaj yapıldıktan sonra sayılarak aynı şekilde düzenlendi.

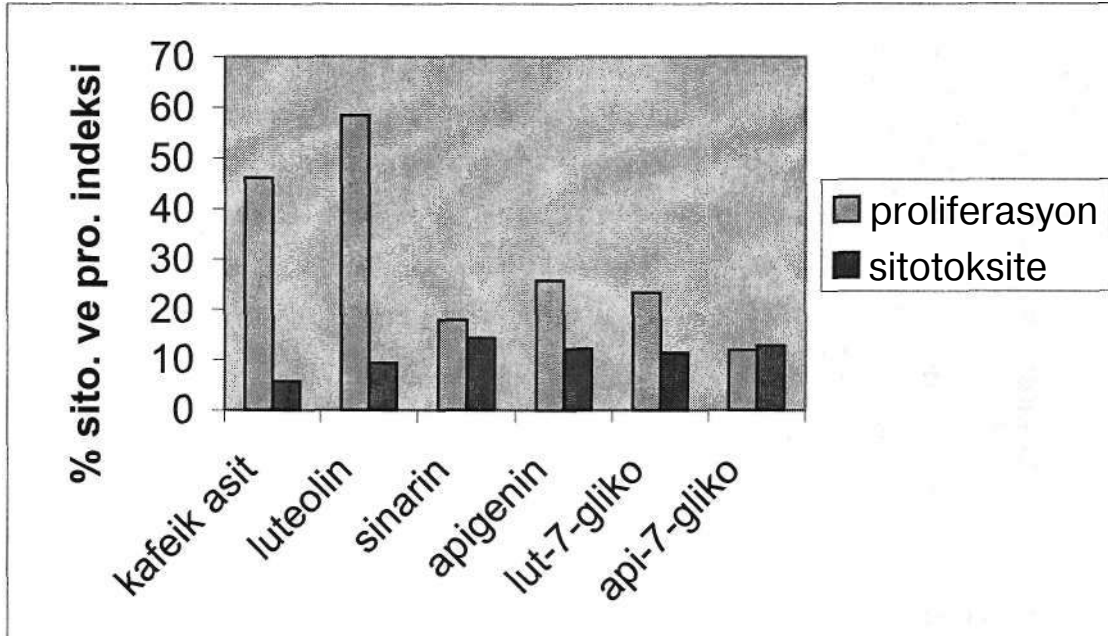
MTT Testi:

Flavonoidler, DMSO ile çözüldükten sonra; 500, 50, 5, 1, 0.05, 0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olacak şekilde farklı konsantrasyonlar hazırlandı. Bu konsantrasyonlar 96 kuyulu pleytlere her konsantrasyondan ikişer kuyu olacak şekilde 10' ar ul ve kontrol grubu olarak 3 kuyuya 10 (il flavonoid içermeyen medyum konuldu. Hücre süspansiyonundan 90' ar (il alınarak bu pleytlere ekildi. 3 gün % 5 karbondioksitli etüvde inkübe edilen hücreler üzerine 10 μl MTT (methyl-thiazol-tetrazolium, Sigma) ilave edildi. 4 saat bekletilmesinin ardından her kuyunun 50 μl süpernatantı çekilerek 150 μl DMSO ilave edildi. Pleytler bir gece karanlıkta bekletilip ertesi gün ELISA spektrofotometresinde, 620 nm referans dalga boyuna göre 540 nm' de okundu. Her iki kuyunun ortalama absorbans değerleri kontrol kuyularının ortalama absorbans değerleriyle karşılaştırılarak aşağıdaki formülde sitotoksite indeksleri hesaplandı.

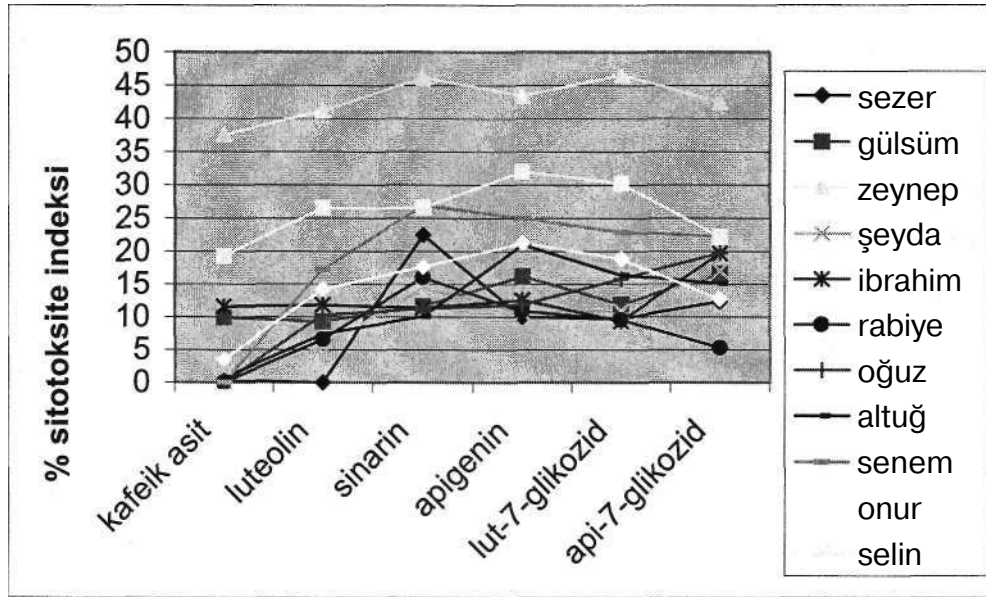
$$\% \text{ Sitotoksite (SI)} = (1 - \text{OD (Deney)} / \text{OD (Kontrol)}) \times 100$$



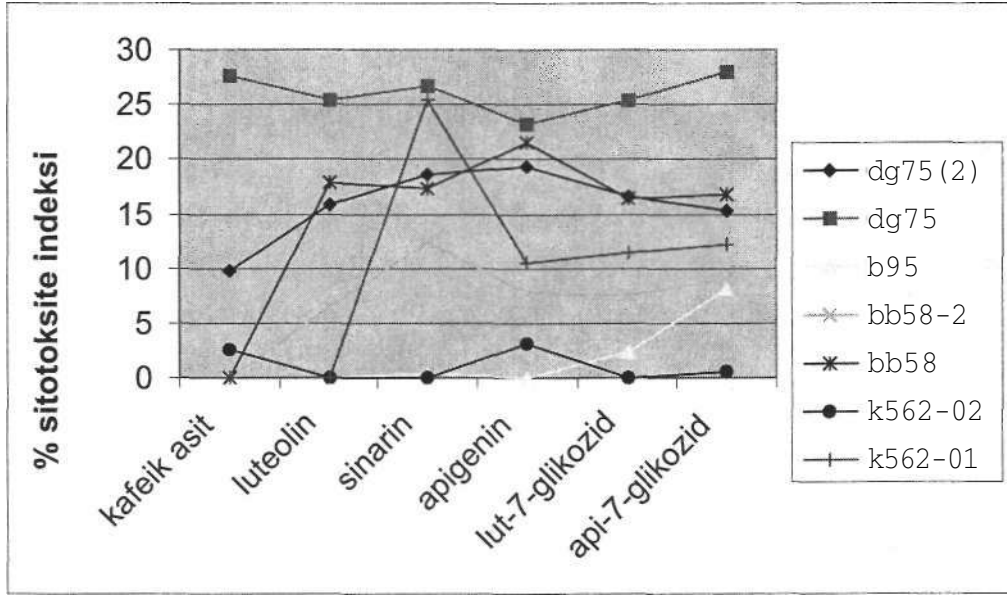
ŞEKİL 1: Flavonoidlerin Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarından izole edilen lenfositler üzerine etkisi



ŞEKİL 2: Flavonoidlerin standardize edilmiş hücre dizileri (celi line) üzerine etkisi



ŞEKİL 3: Flavonoidlerin Akut Lenf ob lastik Lösemi hastalarından izole edilen lenfositler üzerine sitotoksitesi



ŞEKİL 4: Flavonoidlerin standardize edilmiş hücre dizileri üzerine sitotoksitesi

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) hastalarından elde edilen blastik hücreler ve standardize edilmiş hücre dizilerinin, kullandığımız kafeik asit, luteolin, sinarin, apigenin, apigenin-7-glikozid, luteolin-7- glikozid' e karşı verdiği cevaplar Şekil 1 ve Şekil 2' de görülmektedir. Şekil 3 ve Şekil 4 ' te ise her hastanın ve kullanılan hücre dizilerinin (cell line) sitotoksite indeksi gösterilmiştir. Buna göre apigenin , luteolin ve onların glikozid formları arasında sitotoksik olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Kullandığımız fenolik asitlerde (kafeik asit ve sinarin) genel olarak proliferasyon oranı sitotoksite oranından daha yüksek çıkmıştır. Ancak hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, bir hastada bütün flavonoidlerin % 50' ye yakın sitotoksite göstermiş olmaları ilginçtir. Bu durum bireysel farklılıkları düşündürmekte ve bu hastanın daha sensitif olduğunu göstermektedir. Hastalarda luteolin-7-glikozid ve apigenin-7-glikozid çok düşük proliferasyon göstermiştir. Hücre dizilerinden B95' te sinarin ve apigenin-7-glikozid hariç % 50' nin üzerinde proliferasyon görülmüştür. Kafeik asit ve luteolin hastalarda ve hücre serilerinde daha fazla olmak üzere proliferatif etki göstermiştir.

Chen ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada kafeik asit phenethyl ester'in (6u.g/mT de) HL-60 hücrelerinde apoptozise neden olduğu bildirilmiştir(6). Biz HL-60 hücrelerini kullanmadık. Kullandığımız hastalar ve hücre dizileri genellikle lenfoid kökenliydi. Bu nedenle farklı cevaplar görülebilir.

Sıçan fibroblastı L-929 hücrelerinde apigeninin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF) sitotoksitesini artırarak apoptozise neden olduğu, luteolinin ise bu etkiyi azalttığını göstermiştir(8). Bir başka çalışmada ise Schwartz ve Middleton apigeninin sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) in vitro üretimini ve efektör fonksiyonlarını inhibe edebileceği sonucuna varmışlardır(9).

Yang ve arkadaşları, flavonoidlerle in vitro ve in vivo yapılan çalışmaların sonuçlarını değerlendirerek; besinlerdeki polifenollerin, karsinogenezin çeşitli aşamalarındaki moleküler olayları etkileyip koruyucu olabileceğini bildirmişlerdir(5).

Sonuç olarak; flavonoidlerin in vitroda direkt hücre ile muamele edildiğinde ortaya çıkan etkisi ile organizmadaki indirekt etkileri farklıdır. Çünkü bir dizi metabolik olayları düzenleyerek, immun cevapları değiştirmesi olasıdır. Bu nedenle lösemik hücreler üzerine doğrudan sitotoksik etki yerine lenfosit fonksiyonları (mitojenik transformasyon, NK sitotoksitesi gibi) üzerine etkilerini çalışmak daha doğru olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Middleton E. Jr:** Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv. Exp. Med. Biol*, **439**, 175-82, (1998);
- 2- Ren W., Qiao Z., Wang H., Zhu L., Zhang L., Lu Y., Cui Y., Zhang Z., Wang Z.: Tartary buckwheat flavonoid activates caspase 3 and induces HL-60 cell apoptosis. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*, **23(8)**, 427-32, (2001)
- 3- **Ross J.A., Kasum C.M.:** Dietary flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects and Safety. *Annu. Rev. Nutr.* 22, 19-34 (2002)
- 4- **Melzig M.F., Loose R., Schonherr G.:** Effect of flavonoids on daunomycin-induced toxicity in cultivated endothelial cells. *Pharmazie*, 52(10), 793-796 (1997)
- 5- **Yang C.S., Landan J.M., Huang M.T., Newmark H.L.;** Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu. Rev. Nutr.*, 21, 381-406 (2001)
- 6- **Chen Y.J., Shiao M.S., Wang S.Y.:** The antioxidant caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis associated with selective scavenging of hydrogen peroxide in human leukemic HL-60 cells. *Anticancer Drugs*, 12(2), 143-149 (2001)

- 7- **Pathak S, Multani AS, Narayan S, Kumar V, Newman RA;** Anvirzel, an extract of Nerium oleander, induces cell death in human but not murine cancer cells. *Anticancer Drugs*, 12(7), 635-8 (2001)
- 8- **Diane F. Birt, Suzanne Hendrich and Weiqun Wang:** Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids . *Pharmacology & Therapeutics*, 90(2-3), 157-177 (2001)

Received: 08.08.2003

Accepted: 09.09.2003