

Nutrasötikler

Nutraceuticals

Dr. A. Ahmet BAŞARAN^a

^aFarmakognozi AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr.A. Ahmet BAŞARAN
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi AD, ANKARA
abasaran@hacettepe.edu.tr

ÖZET Nutrasötik terimi 1989 yılında Dr. Stephen DeFelice tarafından Beslenme ve farmasötik kelimelerinin birleştirilmesi sonucu oluşturulmuştur. Ekstre veya gıda olarak kronik bir hastalığa karşı koruyucu veya fizyolojik bir yarar gösterirler. Merriam-Webster Sözlüğüne göre bu terim temel besleyici özelliğine ilave olarak sağlık yararları sağlayan gıda maddeleri olarak tanımlanmaktadır. Terminolojide gıda katkı maddeleri, gıda destekleri ve nutrasötikler arasında bir karışıklık vardır ve pratikte fonksiyonel gıda terimi nutrasötikler yerine sıkça kullanılmaktadır. Nutrasötik terimi içinde konsantre, ekstre, metabolit, bileşik veya bunların kombinasyonları da sıvı veya toz halinde yer alır. Ürünler tablet, kapsül, yumuşak jel, kapsül, gibi farklı dozaj şekillerinde bulunabilirler ancak ilaç olarak kabul edilmezler. ABD’de ağızdan alınmak üzere gıdalara katılan vitamin, mineral, bitkisel drog, amino asit, enzimler, organ dokuları, salgı bezleri de bu grupta değerlendirilmektedir. Bu makalede birçok ülkede değişik mevzuatlara göre kullanılmakta olan nutrasötikler incelenmiş ve antioksidan, östrojen aktivitesine sahip ve diyet olarak kullanılan bazı örnekler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyet ürünleri; antioksidanlar; fitoöstrojenler

ABSTRACT The term "nutraceutical" was coined from "nutrition" and "pharmaceutics" in 1989 by Stephen DeFelice, MD. Nutraceuticals as an extract or food has preventive and physiological effects in chronic diseases. According to Merriam-Webster, nutraceutical is defined as a food compound that provides medical or health benefits besides its nutritious effect. There is confusion in terminology between the terms of food supplements, nutraceuticals and food additives and the term food supplement is often used instead of nutraceuticals in practice. The term nutraceuticals includes a concentrate, a metabolite, a constituent, an extract, or combinations of these ingredients as a powder or liquid. The products are found in various pharmaceutical dosage forms such as pill, gel, capsule, tablet but not accepted as a drug. In US, the dietary ingredients such as a vitamin, a mineral, an herb or other botanicals, an amino acid, an enzyme, some tissues and secretory glands are also accepted in this group when taken orally. In this study, nutraceuticals which are used due to different regulations in many countries are discussed and some examples having antioxidant, estrogenic activities and as a diet are given.

Key Words: Dietary supplements; antioxidants; phytoestrogens

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S146-S149

Insan yaşamı boyunca sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürmeyi hedeflemiştir. Bu hedefini gerçekleştirmede en büyük yardımcısı ilaçlar olmuştur. Bilimsel araştırmalar doğada ilaç özellikli birçok maddenin bulunduğunu ortaya koymuştur. Bunlara bir de kimyasal yolla elde edilen sentetik ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkması eklenince doğal ve bitkisel ürünlerle tedavi önem kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bitkisel ürünleri kabul etmiş ve “bir veya birden fazla or-

ganıyla tedavi edici veya hastalıkları önleyici olabilen veya herhangi bir kimyasal-farmasötik sentezin öncüsü olabilen bitki çeşitleridir.” şeklinde tanımlamıştır. Ancak bu ürünler klasik ilaç tanımına uymamasından dolayı ara ürünler, gıda katkı maddeleri, gıda destek maddeleri, fonksiyonel gıdalar, nutrasötikler olarak isimlendirilmiştir.¹ Nutrasötik terimi 1989 yılında Dr. Stephen DeFelice tarafından Beslenme ve farmasötik kelimelerinin birleştirilmesi sonucu oluşturulmuştur. Merriam-Webster Sözlüğüne göre bu terim temel besleyici özelliğine ilave olarak sağlık yararları sağlayan gıda maddeleri olarak tanımlanmaktadır. ABD’de yürürlüğe giren Gıda Takviyeleri Sağlık ve Eğitim Yasası (DSHEA)’na göre ise ağızdan alınmak üzere gıdalara katılan sıvı veya toz halindeki vitamin, mineral, amino asit, enzimler ve metabolitleri ile bitkisel drog, organ dokuları, salgı bezleri de bu grupta değerlendirilmektedir. Ekstreler ve konsantrler de bu terimin kapsamına dahil olup tablet, kapsül, yumuşak jel, jelatin kapsül, farklı dozaj şekillerinde bulunabilirler. Ürünler kronik bir hastalığa karşı koruyucu veya fizyolojik bir yarar gösterirler ancak ilaç olarak kabul edilmezler. Bunlar diyet özellikli ilaveleri yanında güçlendirilmiş gıdalara olup farmasötik dozaj formları şeklinde satılmaktadır. Pratikte, nutrasötik ve fonksiyonel gıda terimlerinin birbirlerinin yerine sıkça kullanılmaktadır. Halen, ABD’de nutrasötik veya fonksiyonel gıdalara yönelik özel bir mevzuat bulunmamaktadır.²

NUTRASÖTİKLERİN GENEL YAPILARI

Amerika’da insanlarda kullanılacak ilaçlara onay veren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (orijinal isminin kısaltılmış haliyle FDA olarak bilinmektedir) bu başlık altında kullanılan ürünlerin hastalıklarla bağlantılarını onaylamıştır.^{3,4} Hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki etkinlikleri açısından çok sayıda bitkisel kaynaklı besin veya besin ögesi incelenmiştir. Hazırlanan listeden bitkilerde bulunan kimyasal maddelerden karotenoitler, antioksidan vitaminler, fenolik bileşikler, terpenoitler, steroidler, indoller ve liflerin nutrasötik olarak sıkça kullanıldıkları görülmektedir. Bu listeye, Ciddi dergilerde yayınlanmış bilimsel çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda da çay kateşinleri, domates likopeni, yeşil yapraklı sebzelerden lutein ve zeaksantin gibi daha başka bitkisel kaynaklı maddelerin de eklenmekte olduğu görülmektedir.^{5,6} Sebze ve meyveler ile bitkisel çaylarda bulunan ve kimyasal yapıları farklılık gösteren birçok antioksidan bileşik, hücreleri oksidatif stresten koruyarak kronik hastalık riskini azaltmaktadır.^{7,8}

Çeşitli karotenoitlerin antikanserojen etkileri kanıtlanmıştır. Likopen domateste bulunan vitamin A benzeri bir karotenoit olup prostat, meme, sindirim sistemi, mesane, deri ve serviks kanseri riskini azaltmaktadır. Likopenin antikarsinojen etkisinin antioksidan özelliği ile görüldüğü düşünülmektedir. Brokoli, karnabahar ve lahanaya gibi bitkisel besinlerin kanser riskini azalması içerdikleri glukozinolatlarla bağlantılıdır. İndol, izotiyosiyanat ve sulforafan gibi fitokimyasallar hücresel DNA zedelenmesini baskılayan veya bloke eden enzimleri etkilediği, tümör büyüklüğünü ve östrojen benzeri hormonların etkinliğini azalttığı bilinmektedir.^{5,6}

Flavonoitler bitkisel pigmentler olarak bilinmektedir. Flavonoitler serbest radikal yakalayıcısı olmaları, enzim aktivitelerini düzenlemeleri, hücre çoğalmasını inhibe etmeleri, antibiyotik, antiallerjen, antidiyareik, antiülser ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar flavonoitlerin oksidatif DNA zedelenmesini serbest radikal tutulması dışında başka mekanizmaları da hareketlendirdiği görülmektedir. Flavonoitlerin çoğu glutatyon-S transferazı (GST) aktive etme yeteneğine sahiptir. GST’nin mutajenik potansiyeli bulunan ksenobiyotikleri detoksifiye ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Flavonoit alımı yüksek olanlarda 24 yıllık izlem sonunda akciğer kanseri oranının %50 azaldığı gösterilmiştir. Flavonoit tüketiminin artması ile koroner kalp hastalığı görülmesi arasında antioksidan ve antitrombotik etkilerine bağlı olarak ters bir ilişki vardır. Japonya’da yürütülen bir çalışmada flavonoit (kersetin, mirisetin, kemferol ve luteolin) alımının artmasıyla plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür. Finlandiya’daki bir başka çalışmada ise kersetin alınmasının koroner mortalite azalmış olarak bulunmuştur. Plazmada kersetin düzeylerinin, lenfosit DNA’sında kırılma direncinin arttığı ve idrarda oksidatif metabolitlerin azaldığı gösterilmiştir.⁹

Doğal olarak bulunan kafeik ve galik asit gibi fenolik asit ve analogların karsinojenin modülasyonu ile bağlantılı çok çeşitli biyolojik fonksiyonlar gösterdikleri bilinmektedir. Kafeik asit feniletıl ve benzil esterleri gibi sinnamik asit esterleri kanser hücrelerinin bazı tiplerine karşı çoğalmayı önleyici etki göstermektedir. Galik asit ve esterleri hidroksibenzoik türevleri olup hem gıda hem de ilaç endüstrisinde antioksidan olarak kullanılmaktadırlar. Bunlara ilaveten fenolik ve fitik asitler hipokolestolemik etkiye sahip olduğu gibi meme ve kolon kanser riskinde de azalmaya neden olmaktadır.^{10,11}

Düşük molekül ağırlıklı kateşinden, yüksek molekül ağırlıklı olanlarına veya tanene kadar değişen spektrom içinde yer alan birçok polifenolik bileşikler vardır. Antioksidan özellikteki bu bileşikler kanser ve koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. Biyolojik etkileri arasında serbest radikallerin ve metallerin tutulması da yer alır. Kırmızı üzüm kabuğunda antioksidan özellikli monomerik ve oligomerik proantosiyanidinler ve resveratrol trombosit agregasyonunu azaltmakta ve LDL-kolesterolün oksidasyonunu önlemektedir. Yeşil çayda bulunan epigallokateşinler çeşitli kanserlere ve kardiyovasküler hastalıklara karşı etkilidir.⁶ Son zamanlarda polifenollerden zengin ve kalp üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenen bir başka besin de çikolatadır. Çikolatada bulunan LDL'nin oksidasyonunu azaltan flavonoit (prosiyanidin) yapısı fitosterolle zenginleştirilerek serum kolesterol düzeylerini düşürmede etkili sonuçlar vermiştir.¹²

İnsan vücudundaki doğal östrojenler gibi davranan bazı bitkisel kaynaklı maddelere fitoöstrojenler denilmektedir. Bu bileşiklerin östrojenik etkisi zayıftır. Fitoöstrojenler hem östrojen agonisti hem de antagonisti gibi davranabilir. Östrojen agonisti olarak östrojenik etki yapar. Birçok kadın, hormon yerine koyma tedavisinde düzensiz kanamalara neden olabilen, meme ve endometrium kanseri riskini artırabilen doğal östrojen yerine fitoöstrojenleri tercih etmektedir. Menopoz sonrası osteoporozun ana nedeni östrojen eksikliğidir. Östrojene benzer lignan ve izoflavon gibi bileşiklerin verilmesinin osteoporozu önleyebileceği düşünülmektedir. Fitoöstrojenler özellikle hormon bağımlı olan kanserlerin kontrol ve önlenmesinde rol oynar. Meme kanseri, hipospadias, testis ve prostat kanseri gibi östrojen ilişkili kanserler fitoöstrojen alımının yüksek olduğu ülkelerde daha düşük orandadır.¹³ Lignanlar iki sinamik asit kalıntısının birleşmesi ile 2,3-dibenzilbutan çekirdeğinden oluşan fenolik bileşiklerdir. Lignanlar, fitoöstrojenler arasında değerlendirilir. Karbonhidratlarla bağlı halde bulunan bitki lignanları, bağırsakta bakteriler tarafından memeli lignanları olan enterediol ve enterolaktona dönüştürülür. Lignanlar serum kolesterolünü, kolesterol metabolizmasında enzim aktivitelerini düzenleyerek düşürebilirler. Aynı zamanda anti-viral, anti-bakteriyel ve anti-fungal özelliklere de sahiptir. Güçlü bir antioksidan ve farklı hastalıklara karşı bağışıklık sistemini güçlendirici bir maddedir. Sıfırlanmış lignanlar, cilt kanserine karşı koruyucu olma ve promotajenler ile prokarsinojenlerin aktivasyonunun inhibisyonu şeklinde antioksidan etki gösterebilmektedirler. Bunlara ilaveten kolesterolden safra asidinin oluşumun-

da rol oynayan enzimin inhibisyonunu da sağlayarak kolesterol homeostasis'ini etkilemekte ve bu sayede de kolon kanseri riskini azaltabilmektedirler.^{14,15}

İnsanlarda fitosteroller serum kolesterol düzeylerini azaltmaktadır. Hemen bütün sebzelerde fitosterol bulunursa da en yoğun bitkisel yağda vardır. Temel kolesterol düşürücü etkilerini bağırsaklardan kolesterol emilimini engelleyerek yapmaktadır. Stanol esterleri ekmeğe sürülmek üzere hazırlanmış tereyağı ve margarinlere eklenmeye başlamıştır.¹⁶ Bitkisel yağ asitleri içinde yer alan alfa-linoleik asitin de LDL-kolesterol düzeyleri ve trombosit agregasyonunu azalttığı bilinmektedir.

Hayvansal kaynaklı nutrasötikler arasında balıklarda bulunan omega-3 yağ asitleri en önemlilerindedir. Omega-3 yağ asitleri doymamış uzun zincirli yağ asitleridir. Omega-3 yağ asitleri hipertansiyon, Crohn hastalığı ve astım tedavisinde etkilidir. Koroner arter hastalığı riski ve serum trigliserit düzeylerini azaltmaktadır. Meme ve akciğer kanserini azalttığını gösteren veriler vardır. Fetal yaşamda sinir dokusu da dahil yeni doku oluşumu ve neonatal beyin gelişmesi için gereklidir.¹⁷ Omega-3 yağ asidi desteği romatoid artrit semptomlarının şiddetini azaltmakta, nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımını en aza indirmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin antitrombotik ve antiaterojenik etkileri de görülmüştür. Hücrel immün yanıtın kontrolünde de rolü vardır. Çalışmalar omega-3 yağ asitleri tüketimi ile Alzheimer sıklığı arasında ters bir orantı olduğunu göstermektedir. Omega-3 yağ asitleri bazı psikiyatrik bozukluklarda da etkili bulunmuştur. Gebelik sırasında ve laktasyon döneminde görülen psikiyatrik bozukluklar, duygusal bozukluklar, major depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve demansta yararlı olabileceği yönünde veriler vardır. Geviş getiren hayvanların etlerinde ve sütlerinde bol rastlanan konjuge linoleik asit ise antikarsinojenik ve antiaterojeniktir.¹⁸ Eikasonoid yapısını düzenler ve immün yanıt üzerinde olumlu etkiler yapar. Antikarsinojen etkisi retinole benzer. Vücutta yağ dokusunu azaltıp yağsız dokuyu arttırmaktadır. Hayvan deneylerinden elde edilen ilk verilere göre konjuge linoleik asit kemik mineral dansitesini arttırmaktadır.

Çözünür lif beta-glukan ile bir tahıl ürünü olan Psyllium ekstreleri tüketildiğinde kan kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ile koroner kalp hastalığı riski azalmaktadır.^{6,19} Prebiyotikler inülin, frukto- ve galaktooligosakkarit gibi kısa zincirli karbohidratlardır ve endojen kolon bakterileri için substrat görevi görürler. Bağırsaklarda normal olarak bulunan bakterileri besleyerek sağlıklı olma durumu devam ettirilebilir ve

gastrointestinal sistemin normal işlevini yerine getirmesi sağlanabilir. Prebiyotiklerin en belirgin yararlı etkileri kolonik mikro florada yer alan laktobasiller ve bifidobakterilerin çoğalmasını seçici olarak uyarmaktır. Probiyotikler da bağırsaklarda mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkilemek için görev yapan canlı mikroorganizmalardır.²⁰

NUTRASÖTİKLERİN GÜVENLİLİĞİ

Nutrasötikler genel olarak güvenlidir. Zira etkili maddelerin bulunduğu bitkiler geleneksel olarak yıllardır kul-

lanılmaktadır. Nutrasötiklerin bileşenlerinin yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu sorusunun yanıtı doğru doz kullanılıp kullanılmadığı gerçeğinde saklıdır. Yüksek dozda alındıklarında zararlı olabilir. Kronik bir hastalığı olanlar, gebe ve emzिकliler, hekim tarafından önerilen bir ilacı kullananlar ve cerrahi girişim planlanmış hastaların nutrasötikleri kullanmadan önce doktoruna veya eczacıya danışmalıdır. Hatalı kullanım ile genetik yatkınlığa, bireyin duyarlılığına, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşmesine bağlı olarak gelişen, dozdan bağımsız ve öngörülemeyen yan etkiler de ortaya çıkabilir.²¹

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Regulatory Situation of Herbal Medicines: a Worldwide Review. Genevre: WHO; 1998. p.1-45.
- Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. AAPS PharmSci 2003;5:E25.
- World Health Organization. Issues Guidelines for Herbal Medicines. Bull: WHO; 2004 p.82.
- Coşkun T. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 69-84.
- Başer KHC. Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler. Başer KHC, Kırırmer N, editörler. 14.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Bildiriler 29-31 Mayıs 2002. 1. Baskı. Eskişehir: 2004. p.32-44.
- Aydin S, Başaran AA, Başaran N. The effects of thyme volatiles on the induction of DNA damage by the heterocyclic amine IQ and mitomycin C. Mutat Res 2005;581:43-53.
- Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. Am J Clin Nutr 2003;78(3 Suppl):517S-520S.
- Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. Am J Clin Nutr 2003;78(3 Suppl):570S-578S.
- Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. BMJ 1996;312:478-81.
- Kazimierz J. Dabrowski, Frank W. Sosulski. Composition of free and hydrolyzable phenolic acids in defatted flours of ten oilseeds. J Agric. Food Chem 1984;32:128-130.
- Fiuza SM, Gomes C, Teixeira LJ, Girão da Cruz MT, Cordeiro MN, Milhazes N, et al. Phenolic acid derivatives with potential anticancer properties--a structure-activity relationship study. Part 1: methyl, propyl and octyl esters of caffeic and gallic acids. Bioorg Med Chem 2004;12:3581-9.
- Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. Am J Clin Nutr 2001;74:596-602.
- Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet 1993;342:1007-11.
- Bloedon LT, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. Nutr Rev 2004;62:18-27.
- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Olejnik N, Wiesenfeld PW, Babu US, et al. Effects of flaxseed and defatted flaxseed meal on reproduction and development in rats. Food Chem Toxicol 2003;41:819-34.
- Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. Circulation 2001;103:1177-9.
- Indu MG. n-3 fatty acids in Indian diets — Comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) Vs product (long chain n-3 polyunsaturated fatty acids). Nutr Res 1992;12:569-82.
- Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. J Nutr 2002;132:2995-8.
- Wyllie-Rosett J, Mossavar-Rahmani Y, Gans K. Recent dietary guidelines to prevent and treat cardiovascular disease, diabetes, and obesity. Heart Dis 2002;4:220-30.
- Ezendam J, van Loveren H. Probiotics: immunomodulation and evaluation of safety and efficacy. Nutr Rev 2006;64:1-14.
- Gürün MS. Bitkisel Tıp. Ankem Derg 2004; 18: 133-136.