

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı
137

LUTEİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Editör

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

LUTEİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

EDİTÖR

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

137

LUTEİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

EDİTÖR

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

ISBN: 978-605-338-274-4

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 21.10.2019 tarih ve 8/1 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

Basım Yeri

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü

No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İzmir

Tel: 0232 311 18 19

e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr

Basım Tarihi: Ekim, 2019

Karabulut, Bülent

Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri / Bülent Karabulut

İzmir: Ege Üniversitesi, 2019

XI, 61 s.:çiz.; şek.; 12,5x20 cm

ISBN: 978-605-338-274-4

Tıbbi biyokimya – İlaçlar, bitki kökenli – Lutein, Karotenoidler

Farmakoloji ve tedavi – Bitkisel ilaçlar –Antioksidan –

Lutein Karotenoidler, Lutein – Antioksidan etkisi –

Antiinflamatuvar etkisi –Nöroprotektif etkisi – Antikanser etkisi

Lutein, Karotenoidler – Antioksidan etkisi – Antiinflamatuvar

etkisi – Nöroprotektif etkisi – Antikanser etkisi

615.32 dc20-Dewey

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Gül AKTAN

Doç. Dr. Raika DURUSOY

Doç. Dr. Oğuz GÖZEN

Prof. Dr. Semra KARAMAN

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta : egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Dr. Ozan ALDEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Elif KARADADAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Ozan ALDEMİR

2007 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümünden mezun olmuştur. 2010 yılında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü Biyoteknoloji Ana Bilim Dalında “Candida rugosa lipazının Ultrafiltrasyon Membranlara Adsorpsiyonu” konulu tez çalışmasıyla Yüksek Lisansını tamamlamıştır. “Propolisin Antioksidan ve Antiinflamatuvar Etkileri” konulu tez çalışmasını Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında bitirmiş ve 2016 yılında Doktor ünvanı almıştır. Temel çalışma alanı antioksidanlar ve antioksidanların sağlık üzerine etkileri olup Doktora sonrası çalışmalarına devam etmektedir.

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

1993 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. Aynı fakültede Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji uzmanlık eğitimini tamamlamış ve 2006 yılında Doçent ünvanı, 2012 yılında Profesör ünvanı almıştır. Temel çalışma alanı farklı antioksidanların kanser üzerindeki etkileri ve klinik onkoloji olup halen Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesinde çalışmaktadır.

Dr. Elif KARADADAŞ

2008 yılında İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünden mezun olmuştur. Erasmus Üniversitesi'nde (Rotterdam, Hollanda) Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını tamamlamıştır. 2019 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda doktorasını tamamlamıştır. Doktora sonrası çalışmalarına devam etmektedir.

ÖNSÖZ

Karotenoidler antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve antikanser etkileri nedeniyle son yıllarda birçok çalışmanın ilgi odağı haline gelmişlerdir. Çevresel dış etmenler, çoklu doymamış yağ asitlerince zengin diyet ve vücutta normal metabolizma sırasında oluşabilen çeşitli reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller; DNA, protein, karbonhidrat, lipidler gibi biyolojik açıdan önemli yapılara zarar vermekte dolayısıyla kalp-damar hastalıkları, kanser ve sinir sistemi hastalıkları gibi birçok dejeneratif hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadır. İnsanların dengeli ve sağlıklı beslenmesinde karotenoidler çok önemli bir yere sahiptir.

Lutein yapısında bulunan hidroksil gruplarıyla diğer hidrokarbon karotenoidlerinden ayrılan bir yapıya sahip olmakla birlikte, immün yolakları düzenleme, inflamatuvar tepkileri ayarlama ve oksidatif hasarı azaltmada önemli rol oynayan, insan sağlığı açısından çok büyük önem taşıyan bir karotenoiddir. Luteinin antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, nöroprotektif etkileri yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.

Son yıllarda önemli bir ksantofil olan luteine araştırmacıların ilgisi artmış olup, luteinin yapısı, farmakolojik özellikleri ve ticari değeri konusunda yapılan çalışmalar da hızla devam etmektedir. Bu kitapta piyasada da bulunan ve halk arasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış olan luteinin yapısal özellikleri ve sağlık üzerine olan etkileri güncel bilgiler ışığında sunulmuştur.

Dr. Ozan ALDEMİR

Dr. Elif KARADADAŞ

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Luteinin Yapısı ve Fonksiyonu	1
Luteinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	4
Luteinin Absorbansı ve Distribüsyonu	10

Bölüm 2

Terapötik Uygulamalarda Lutein	13
Lutein ve Göz Sağlığı	13
Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyona (AMD) Luteinin Etkisi	13
Katarakt ve Diğer Göz Hastalıklarında Lutein Etkisi	22
Luteinin Beyin Fonksiyonuna Etkisi	25
Lutein ve Parkinson Hastalığı	29
Lutein ve Kanser	30
Luteinin Antioksidan, Anti-enflamatuvar ve Nöroprotektif Etkileri	35
Luteinin Kardiyometabolik Hastalıklardaki Etkileri	40
Lutein ve Cilt Sağlığı	43

LUTEİNİN YAPISI VE FONKSİYONU

Dr. Ozan ALDEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Elif KARADADAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onkoloji Bilim Dalı

Lutein, 568.871 g/mol molekül ağırlığına sahip olan bir karoten -3,3'-diol'dur. Erime noktası 183-185°C'dir (Ammayappan, 2014). Lutein (C₄₀H₅₆O₂), bitki familyasına ait olarak bilinen ve doğal olarak meydana gelen 600 karotenoidden biridir (Şekil-1). Hayvan familyası tarafından üretilemez. Molekül içeriğine bağlı olarak, iki ana karotenoid ailesinden biri olan ksantofil ailesinin (oksijen içerir) sınıfına aittir (Tablo-1). Yapısında tetraterpenoidler olarak bilinen 40 karbon atomu içerir.

Luteinde hem β iyon halkası hem de ϵ iyon halkası bulunur. Biyokimyasal yapısı, birbiri ardına gelen konjuge çift bağ ve her iki tarafında oksijen içeren halkalarla sonlandırılan polien zinciri boyunca tek bağ şeklindedir (Şekil-2) (1).

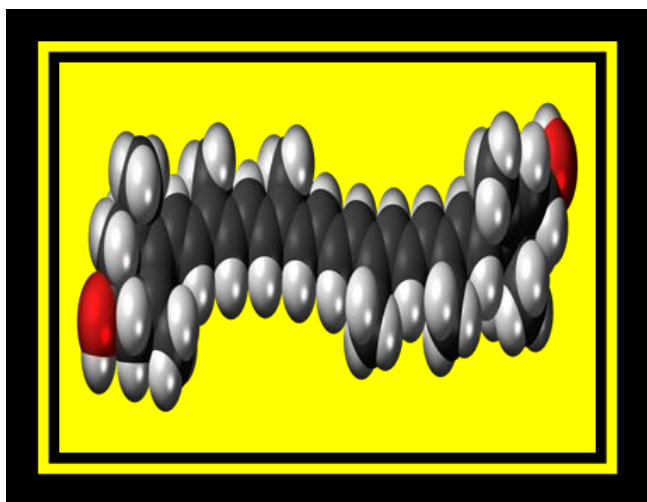
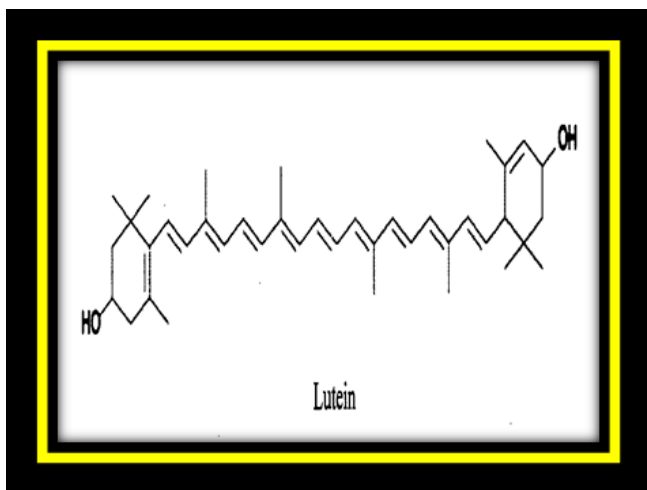
Luteinin kimyasal reaktivitesi, oldukça reaktif ve elektron bakımından zengin bir sistem olan konjuge polien zincirinin varlığına dayanır. En çarpıcı özellik, polien zincirinin tüm uzunluğu boyunca etkili bir şekilde delokalize olan p-elektronlarıdır. Oksitlendikten sonra, sonuçta ortaya çıkan lutein bozunma ürünleri, bu ürünleri yüksek oranda reaktif bileşikler haline getirebilecek, aldehit, keton vb. bir son gruba sahip polien zincirine sahiptir (1).



Şekil-1. Turuncu renkteki lutein ekstraktı.

Tablo-1. Luteinin Fizikokimyasal Özellikleri (2).

İlaç ismi	Lutein
IUPAC ID	β , ϵ - karoten-3, 3'-diol (3R, 3'R, 6'R)
Kimyasal Sınıfı	Ksantofil (Karotenoid)
Görünüş	Sarımsı-Kırmızı veya sarımsı turuncu kristal toz
Molekül Ağırlığı	568.87 g/mol
Molekül Formülü	$C_{40}H_{56}O_2$
Erime Noktası	176-179°C
Çözünürlük Profili	Yüksek oranda lipofilik, suda neredeyse çözünmez, Etanol, metanol, etil asetat, n-heksan, THF (Tetra Hidro furan), metilen klorürde çözünür
Yarılanma Ömrü ($t_{1/2}$)	10-15 gün



Şekil-2. Luteinin kimyasal yapısı.

Spesifik göz dokularında luteinin varlığı, insan vücudunda mevcut tüm karotenoidler arasında benzersiz özellikte olmasını sağlar. Lutein insan gözündeki retinal makulada oldukça konsantredir. Maküler bölgedeki luteinin seçici alımı, makuladaki karotenoidleri konsantre etmeye yardımcı olan spesifik karotenoid bağlayıcı proteinlerin varlığına bağlanmıştır. İnsan gözünde iki işlevi olduğu bilinen Lutein, güçlü bir antioksidan görevi görür ve potansiyel zararlı etkileri olan yüksek enerjili mavi ışığı filtreler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, luteinin yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), oküler inflamasyon, katarakt ve fotofobi gibi çeşitli göz hastalıklarının önlenmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Luteinin ayrıca çeşitli oküler (gözle ilgili) olmayan hastalıklarda potansiyel bir terapötik ajan olduğu kanıtlanmıştır, ancak çoğunlukla göz sağlığındaki önemi ile bilinmektedir (1).

Luteinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Lutein, çiçeklerde, tahıllarda, meyve ve sebzelerde, özellikle de ıspanak ve lahanalar gibi koyu yeşil yapraklı sebzelerde yaygın olarak bulunan karotenoid bir pigmenttir (Tablo-2). İnsan retinasının maküler bölgesinde biriken lutein primer ksantofil bir karotenoiddir. Lutein sadece doğal bir gıda renklendirici değil, aynı zamanda çok güçlü bir antioksidandır. Süperoksit anyonu (O_2^-), peroksil ($ROO^\cdot$), hidroksil ($HO^\cdot$) ve hipokloröz asite ($HOCl$) karşı karoten ve likopen'e göre lutein daha güçlü bir antioksidan olma özelliğine sahiptir. Lutein, insan derisinde ışığın neden olduğu hasara karşı koruyabilme, ultraviyole radyasyona bağlı iltihaplanma ve immün baskılanmayı azaltma, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), akciğer kanseri ve ateroskleroza önleyebilme etkisine sahiptir. Doğada, yaygın olarak bulunan luteinin geometrik izomeri, all-trans (all-E) izomeridir (3).

Tablo-2. Lutein ve Zeaksantin Bakımından Zengin Gıdalar (4).

Gıda	100 gram gıda başına içerdiği Lutein ve Zeaksantin (mg)
Roka, ham	3.55
Fesleğen, taze	5.65
Karalahana, dondurulmuş, pişmiş, haşlanmış	10.89
Hindiba yeşillikleri, ham	10.3
Karahindiba yeşillikleri, ham	13.61
Maydanoz, taze	5.56
Biber, tatlı, kırmızı, dondurularak kurutulmuş	5.79
Baharatlar, kırmızı biber	18.94
Ispanak, dondurulmuş, pişmiş, haşlanmış, süzölmüş	15.69
Kabak, ham	2.12
Tatlı Patates Yaprakları, Ham	14.72
Domates, güneşte kurutulmuş	1.42
Fındık, antep fıstığı, ham	2.9
Marul, ham	2.31
Şalgam yeşillikleri, ham	12.82
Yumurta, yumurta sarısı, kurutulmuş	1.13
Su teresi, ham	5.76
Havuç, kurutulmuş	1.05
Pazı, ham	11
Balkabağı, ham	1.5

İnsanda fizyolojik fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gerekli bileşenlerden biri olan luteini insan vücudu sentezleyemez, bu nedenle lutein bakımından zengin gıdalar ve takviyeler ana besin kaynakları haline gelmektedir (Şekil 3). Bununla birlikte, gıda kullanımı ve işlenmesi sırasında ısı, ışık, oksijen ve aside maruz kalma durumu, lutein gibi karotenoidlerin içindeki uzun zincirli konjüge çift bağların bozulmasına ve izomerizasyonuna neden olabilir. Luteinin doğal olarak oluşan ana stereoizomeri, bazik polen zincir yapısında olan konjüge çift bağlardan oluşan uzun bir kromofor içeren (3R, 3'R, 6'R) beta, epsilon-karoten-3,3-dioldür. Bu yapı, görünür bölgede maksimum absorpsiyon gösterme ve ayırıcı ışık absorplama özelliklerinden sorumludur (2).

Karotenoidler kimyasal yapılarına göre karotenler (β -karoten ve likopen gibi hidrokarbonlar) ve ksantofiller (yapılarında oksijen atomları içeren polar bileşikler, lutein ve yapısal izomer zeaksantin gibi) olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadırlar. Ksantofil biyosentezi sadece bitkilerde, alglerde, bakterilerde ve bazı mantarlarda meydana geldiğinden, temel lutein alımı diyet veya takviyeye bağlıdır. Diyet kaynaklarından alınan lutein, plazma konsantrasyonuyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. İnsanlarda diyet luteinindeki her % 10'luk artışın serum lutein konsantrasyonunda % 2,4'lük bir artışa karşılık geldiği gösterilmiştir. İnsan vücudunda lutein, başta göz (retina ve lens) olmak üzere, cilt, serviks, beyin ve göğüslerde depolanmaktadır. Kimyasal yapısı ($C_{40}H_{56}O_2$) 40-karbondan oluşan ve bu nedenle tetraterpenoidler olarak bilinen lutein, ekli metil yan gruplara alternatif tek ve çift karbon-karbon bağlarına sahiptir. Molekölün her iki ucundaki bir hidroksil grubunun varlığı, lutein ve zeaksantini diğer karotenoidlerden ayırır ve tekli oksijen ile yüksek kimyasal reaktiviteden sorumludur. Hidrokarbon zincir moleküllerinin uzunluğu boyunca bulunan lokalize elektronların varlığı,

serbest radikallerin nötralizasyonuna izin verir. Sudaki az çözünürlüğünden dolayı, lutein genellikle hücre zarlarının iç çekirdeğinde bulunur ya da proteinlere bağlanır. Hücre zarları serbest radikaller tarafından saldırıya uğrayan ilk yapılar olduğundan, lutein bağlantısı, hücre zarının korunmasını sağlar (5).

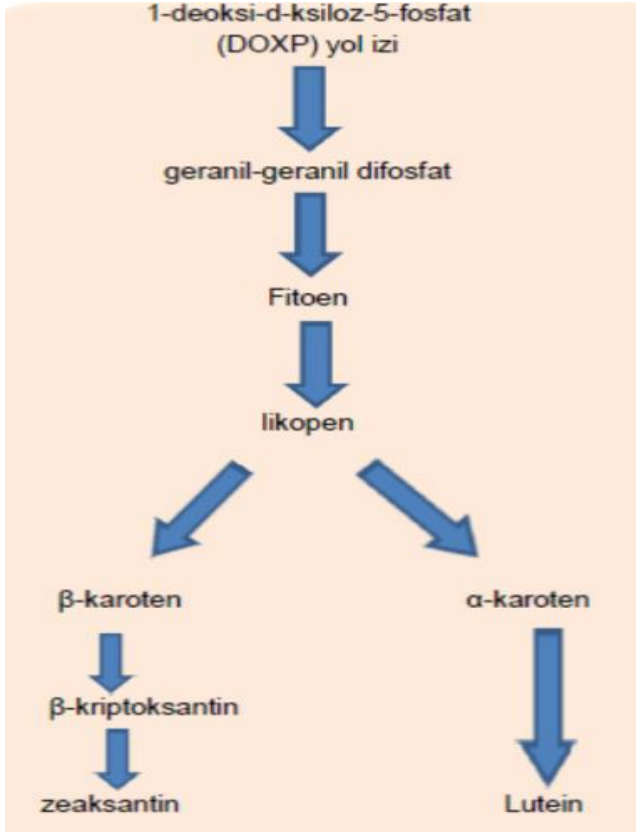


Şekil-3. Lutein içeren farklı besin kaynakları.

Hidroksil gruplarının varlığı, lutein ve zeaksantin, ilgili karoten analogları olan α ve β karotenlerden belirgin şekilde daha polar olmasını sağlar. Lutein, en çok hekzan, benzen, eter, metilen klorür ve kloroform gibi polar olmayan veya dipolar çözücülerde çözünme özelliğine sahiptir bunun yanında genel olarak alkolde de çözünür. Doğal sistemlerde, birçok kimyasal ortamda lutein bulunmaktadır. Bitkilerin yapraklarındaki lutein ve zeaksantin çoğu proteine bağlı olarak bulunur. İnsanlarda ve hayvanlarda, lutein, adipoz doku gibi lipofilik dokularda birikir ve kanda lipoproteinler tarafından taşınır.

Lutein ve zeaksantin, öncelikli olarak % 75'e kadar düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) fraksiyonlarında bulunan hidrokarbon karotenoidlerinin aksine, insan kanındaki LDL ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) fraksiyonları arasında eşit olarak dağıtılır. İnsan dokularında yaklaşık olarak lutein konsantrasyonu, serumda, 0.1-1.23 μ M, karaciğerde, 0.1-3.0 μ M; böbrekte, 0.037-2.1 μ M; ve akciğerde 0.1-2.3 μ M şeklindedir. İnsan retinasında, lutein konsantrasyonu 0.1 ile 1 mM arasında en yüksek seviyelerine ulaşır. Karotenoidlerin ışığı absorbe etme kabiliyeti konjuge bir polien zincirinin varlığından kaynaklanmaktadır. Hem lutein hem de zeaksantin, polien zincirinde dokuz adet konjuge çift bağa sahiptir. Lutein etanolde maksimum 445 nm'de absorpsiyona sahip iken, bu değer zeaksantin için 451 nm'dir. Lutein ve zeaksantin için maksimum absorpsiyon dalga boyundaki küçük fark, β -iyon halkarındaki çifte bağların, polien zinciri ile etkileşiminden kaynaklanmaktadır (6).

Lutein, bitkisel kökenli bir fitokimyasaldır. Fitokimyasalların, renk, koku ve acı bir tada sahip olmalarından dolayı genellikle bitkileri ultraviyole ışık, patojenler ve onları yiyen canlılar gibi dış tehditlere karşı korumaya yardımcı oldukları düşünülmektedir. Bitkisel enzimler luteini likopen ve α -karotenden sentezleyebilmektedir (Şekil-4).



Şekil-4. Bitkilerden luteinin biyosentez yolu. Lutein biyosentezine genel bir bakış. Kısaca, lutein, likopen ve α -karoten içeren bir dizi ara madde vasıtasıyla sentezlenir.

Kadife çiçeği yaprakları, yüksek seviyede lutein içerdiğinden mükemmel bir lutein kaynağı olarak bilinir (Şekil-5). Bazı mikro algler, birçok kadife çiçeği çeşidinden daha yüksek lutein içeriğine sahip olmasının yanında lutein üretimi için alternatif bir kaynak oluşturur.



Şekil-5. Kadife çiçeğinden serbest lutein üretimi.

Lutein insan serumu ve gıdalarda bulunan en önemli karotenoidlerden biridir. Hayvansal dokuların ve ürünlerin pigmentasyonunda, gıdaların, ilaçların ve kozmetik ürünlerinin renklendirilmesinde kullanılmaktadır. Lutein, genellikle gıda renklendirici olarak tüketilir ve satışları, sadece ABD'de yıllık 150.000.000 \$ tutarını bulmaktadır (7).

Luteinin Absorbansı ve Distribüsyonu

Kimyasal olarak lutein, moleküllerin terminal halkalarında iki hidroksil grubu içeren α -karoten dihidroksi türevidir. Gıdalarda, lutein serbest formda bulunur, proteinlere bağlanır veya bir monoester ya da diester olarak esterlenir. Lutein ve zeaksantin, bağırsak mukozasının enterositleri tarafından emilmekte ve daha sonra şilomikronlarda

hepatositlere taşınmaktadır. Düşük ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (LDL, HDL), lutein ve zeaksantini çeşitli dokulara taşır. HDL öncelikle lutein ve zeaksantin taşır, LDL ise diğer karotenoidleri taşır. Luteinin polaritesinden dolayı, lipoprotein yüzeyine yerleştiği ve dolayısıyla postprandial metabolizma sırasında bile farklı lipoprotein sınıfları arasında taşınımının daha kolay olduğu varsayılmaktadır. Ksantofiller yağda çözünürdür, bu nedenle dokulardaki biyoyararlanım, diyet kaynağı, yiyeceğin durumu (çiğ, pişmiş veya işlenmiş), sindirim enzimlerinin varlığı ve enterositlerin absorpsiyonu gibi birçok faktöre bağlıdır. Lutein ve zeaksantin içeren yiyeceklerin pişirilmesi, hücrel matrisi ve karotenoid-protein komplekslerini bozarak biyoyararlanımı artırabilir. Lutein ve zeaksantin, sadece maküler retinada değil, aynı zamanda birçok göz dokusunda bulunmaktadır. Göz dışında bu moleküller karaciğer, adipoz pankreas, böbrek ve meme dokusunda da fazla iken, akciğer, dalak, kalp, testis, tiroid ve yumurtalıklardaki lutein miktarının düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (8). Luteinin dokular arasında dağılımı, diğer karotenoidlerinkine benzerdir ve en azından kısmen LDL reseptörleri tarafından belirlenir, lutein yoğunluğu insan gözünün farklı kısımlarında seçici olarak toplanır. Lutein, özellikle retinanın merkezinde (makula) bol miktarda bulunur, bu nedenle genellikle maküler pigment olarak adlandırılır (9).

Kaynaklar

1. Kalariya NM, Ramana KV, Vankuijk FJ, Focus on Molecules: Lutein, Exp Eye Res, 2012; 102; 107-8.
2. Tushar M, Andleeb N, Choudhary S et al., Lutein, a versatile phyto-nutraceutical: An insight on pharmacology, therapeutic indications, challenges and recent advances in drug delivery, Pharm Nutr, 2017; 5;2; 64-75.
3. Yang C, Fischer M, Kirby C et al., Bioaccessibility, cellular uptake and transport of luteins and assessment of their antioxidant activities, Food Chem, 2018;249:66-76.
4. Sarialtin SY and Coban T, An Overview on the Role of Macular Xanthophylls in Ocular Diseases, Rec. Nat. Prod. 2018;12:2, 107-120.
5. Perrone S, Tei M, Longini M, Buonocore G, The Multiple Facets of Lutein: A Call for Further Investigation in the Perinatal Period. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:5381540.
6. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA, Biologic mechanism of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. Annu Rev Nutr 2003;23:171–201
7. Shashee B, and Annapure US, Optimization of Complex Media for the Production of Lutein from Chlorella Pyrenoidosa, Int J of Biotechnol Bioeng Res 2013;4;4,283-290.
8. Carpentier S, Knaus M, Suh M, Associations between Lutein, Zeaxanthin, and Age-Related Macular Degeneration: An Overview, Crit Rev Food Sci Nutr, 2009;49:313–26.
9. Ammayappan RS, Vaithiyalingam JV, Physical, Chemical and Biological Properties of Lutein: A Review, WJPR, 2014;3;5;105-18.

TERAPÖTİK UYGULAMALARDA LUTEİN

Dr. Ozan ALDEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Elif KARADADAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent KARABULUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Onkoloji Bilim Dalı

İnsanlarda bilinen en yüksek kan konsantrasyonlarına sahip beş karotenoid: α -karoten, β -karoten, likopen, lutein ve β -kriptoksantin'dir. Lutein, reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisiz hale getiren ve bu şekilde insan vücudunu çeşitli tehlikeli serbest radikal türlerinden koruma özelliğine sahip iyi bilinen güçlü bir serbest radikal temizleyicisidir. Lutein, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, katarakt, diyabetik retinopati gibi çeşitli göz hastalıklarının yanı sıra kanser, kardiyometabolizma ve çeşitli inflamatuvar hastalıkları önleme kabiliyetiyle bilinmektedir.

Lutein ve Göz Sağlığı

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonuna (AMD) Luteinin Etkisi

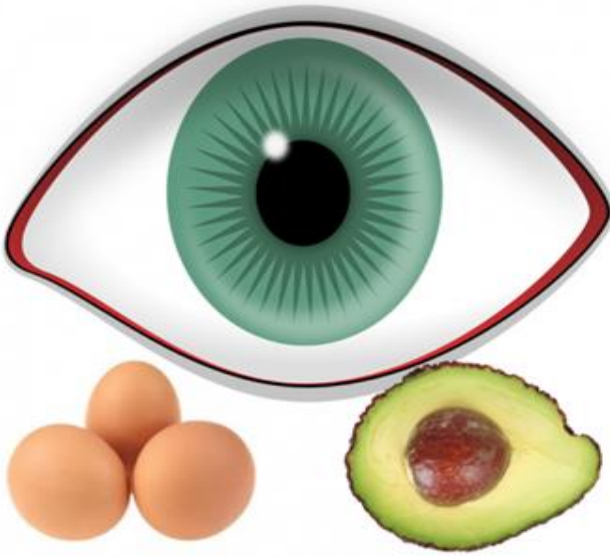
Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) gelişmiş ülkelerde görme bozukluğu ve körlüğün ana nedenidir. Yeşil yapraklı sebze ve meyvelerin az miktarda tüketimi, AMD'nin risk faktörlerinden birini oluşturur. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada luteinin, maküler pigment optik yoğunluk (MPOD) seviyelerinin, görme keskinliğinin (VA) ve kontrast

duyarlılığının (CS) iyileştirilmesi gibi birçok noktada olumlu etkisi gözlenmiştir (1).

Karotenoidler makulada birikirler (Şekil-1). Makula, retinanın merkezine yakın yaklaşık 5 milimetre çapında sarı bir noktadır (2). Makula sarısı retinanın orta ve arka kısmında bulunurken, merkezi görme ve yüksek çözünürlüklü görme keskinliğinden de sorumlu olan en yüksek fotoreseptör konsantrasyonuna sahiptir. Tamamen lutein ve zeaksantin'den oluşan karakteristik sarı pigmente sahip, 5-6 mm çapında dairesel bir alandır. Işığa bağlı retina hasarı büyük ölçüde dalga boyuna, ışığa maruz kalma süresine ve ışığın yoğunluğuna bağlıdır. Makulada mavi menzilli dalga boyunda ışığı emebilen karotenoidlerin varlığı, onların koruyucu bir işlevi olduğunu gösterir. Özellikle lutein, fotoreseptörlerde aşırı hasara neden olan zarar verici mavi ışığın etkin bir şekilde taranmasını sağlayarak fotokoruyucu ajan olarak spesifik bir rol oynamaktadır. AMD, makula dejenerasyonu süreci olmakla birlikte Batı ülkelerinde 65 yaş ve üstü insanlar arasındaki körlüğün temel nedenini oluşturur.

AMD, eksüdatif olmayan (kuru) ve eksüdatif (ıslak) AMD olmak üzere iki ayrı sınıfa ayrılır (Şekil-2). Kuru AMD, foto oksidatif hasar ve retinal pigment epiteli pigmentasyonunun sebep olduğu yumuşak drusen birikimi ile karakterize edilir. Islak AMD ise makula neovaskülarizasyonu ve skar (yara izi) dokusu birikimi ile karakterizedir. AMD çok faktörlü bir hastalıktır. AMD için önemli risk faktörleri arasında yaş, genetik duyarlılık, güneş ışığına maruz kalma, sigara içme ve kötü beslenme etkenleri bulunmaktadır.

Lutein ve zeaksantin makulada bulunan karotenoidler olması ve maküler pigmenti içermesi nedeniyle, fazla miktarda meyve ve sebze alımında gözlenen koruyucu etkinin kaynağının lutein ve zeaksantin alımından dolayı olabileceği bildirilmiştir (3).

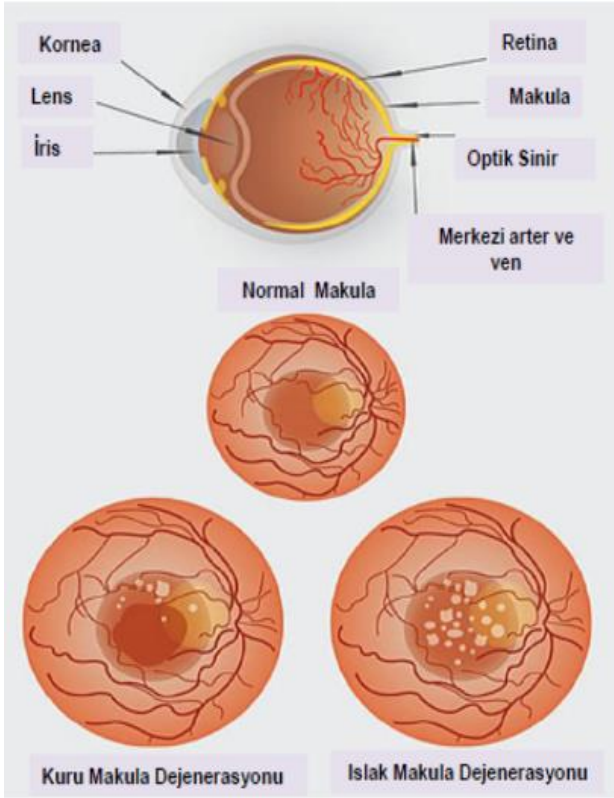


Şekil-1. Lutein ve göz sağlığı.

Maküler pigment (MP), temel olarak üç izomerik karotenoid olan, lutein, zeaksantin ve mezo zeaksantinden oluşmakta ve retinadaki toplam karotenoid içeriğinin sırasıyla % 36, %18 ve % 18'lik oranını kapsamaktadır(Şekil-3). Zeaksantin bir stereoizomeri olan mezo-zeaksantin, diyetle veya kanda bulunmaz ve retinadaki luteinden üretilir (2).

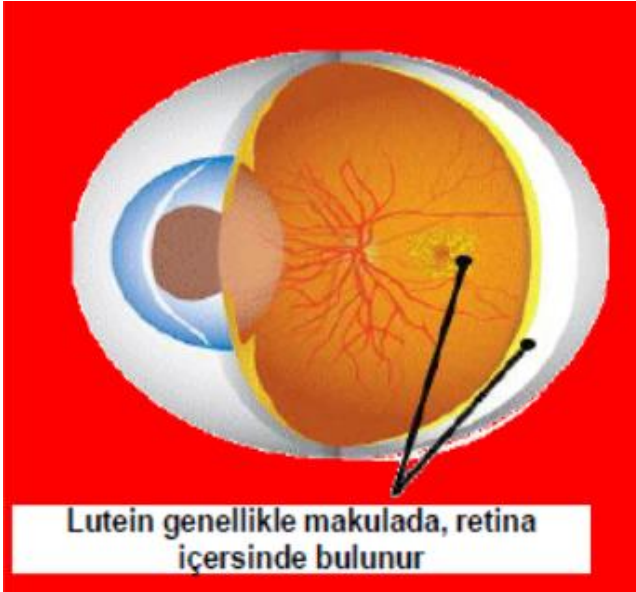
Luteinin, AMD, katarakt ve retinit pigmentosa gibi göz hastalıklarının görülme sıklığını azaltmada merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle AMD tanısında retinanın durumunun belirlenmesinde sıkça kullanılan parametre, makuladaki lutein ve zeaksantin konsantrasyonunun dolaylı bir ölçümü olan maküler pigment yoğunluğudur (MPD). Temel olarak zararlı mavi ışığı emen (440 nm'de) ve hassas fotoreseptörleri zararlı UV ışınlarından koruyan maküler pigmentin, yüksek orandaki lutein, metabolit mezo-

zeaksantin ve zeaksantin içeriğiyle görme sağlığının korunmasında kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek MPD düzeyleri, düşük AMD ve retinitis pigmentosa oranları ile pozitif olarak ilişkilidir. Katarakt için benzer bir parametre lens optik yoğunluğudur, ancak MPD ve AMD insidansı arasındaki doğru orantılı ilişkinin aksine, lens optik yoğunluğunun artması, lens fonksiyonunun azalması ile ilişkilidir (4).



Şekil-2. Normal makula ve makula dejenerasyonu türleri.

Yapılan bir araştırmada, 30 ila 65 yaşları arasındaki 13 sağlıklı denekte, 15 hafta boyunca makular pigment ölçölmüştür. On deneğin diyetlerine ıspanak ve mısır (11.2 mg lutein, 0.7 mg zeaksantin, 5 mg β -karoten) bir deneğin diyetine sadece ıspanak (10.8 mg lutein, 0.3 mg zeaksantin, 5 mg β -karoten) ve iki deneğin diyetine de sadece mısır eklenmiştir (0.4 mg lutein, 0.3 mg zeaksantin). Sekiz deneğin makular pigment yoğunluğunda % 13'lük bir artış gözlenmiş ve bunun yanında lutein serum konsantrasyonlarında da artış görölmöirken zeaksantin ve β karotende bu artış görölmemiştir. Sonuç olarak, mısır ve ıspanakla yapılan diyet modifikasyonu ile makular pigment yoğunluğunda anlamlı bir artış olmuştur (5).



şekil-3. Luteinin göz içerisinde bulunduğu bölüm.

AMD hastalarında (n=37) ve kontrol grubunda (n=24) farklı lipoproteinlerdeki karotenoid konsantrasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, karotenoid miktarı, erken ve geç evre makülopati grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Şekil-4). AMD hastalarında lutein, zeaksantin, likopen, α -karoten, β -karoten ve β -kriptoksantin konsantrasyonları azalma göstermiştir ancak azalma sadece likopen için anlamlı olarak bulunmuştur. Likopenin AMD'nin önlenmesinde doğrudan yer almasa bile, mevcut lutein ve zeaksantin seviyelerinin korunmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (6).



Şekil-4. Yaşlılarda yaşa bağlı makula dejenerasyonu

Vaka kontrol çalışmasında, AMD'li 56 donör ve AMD'siz 56 donör karşılaştırıldığında, retinada artan lutein ve zeaksantin miktarı ile AMD riskindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (7).

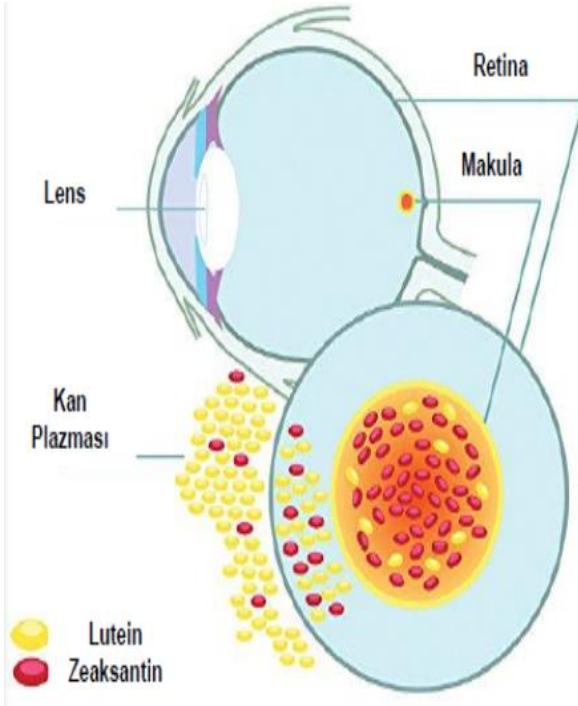
Yapılan başka bir çalışmada, 2 ay boyunca günde 40 mg lutein alan 16 hastaya, ardından 4 ay boyunca günde 20 mg lutein verilerek bu hastalar takip edilmiş ve doğuştan retina dejenerasyonuna sahip olan tüm hastalarda görme fonksiyonunun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (8).

Marigold çiçeklerinden elde edilen luteinin (10mg / dayfree lutein) erken yaşa bağlı makülopatili (ARM) hastalarındaki etkisi yapılan bir çalışma ile değerlendirilmiş ve 58 ila 81 yaş arasındaki 7 ARM hastası ve 6 kontrol grubunda maküler pigment optik yoğunluk (MPOD) ve lutein plazma konsantrasyonları 18 ila 20 hafta boyunca ölçülmüştür. Plazma lutein konsantrasyonlarının ARM hastalarında altı kat, kontrollerde yedi kat arttığı belirlenmiştir. ARM hastalarında MPOD 0.24'ten 0.31'e yükselmiş ve ARM olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar, hastalıklı makula'nın lutein ve zeaksantini biriktirip stabilize edebileceğini göstermiştir (9).

Günde 10 mg lutein içeren 75 g ıspanakla beslenen 11 sağlıklı sigara içmeyen kişinin (21-45 yaş arası) 2 ay süresince gözleri incelenmiş ve lutein bakımından zengin ıspanak alımının hem maküler pigment optik yoğunluğunu hem de serum lutein konsantrasyonlarını arttırdığı belirlenmiştir (10).

Karotenoidlerin antioksidan özellikleri temel olarak tekli oksijeni söndürme, serbest radikalleri temizleme, membran fosfolipitlerinin peroksidasyonunu önleme ve lipofusinin oluşumunu azaltma yeteneklerine dayanarak kanıtlanmıştır. Lutein ve zeaksantin, makula ve lenslerde biriken ana karotenoidler olduklarından, ışık kaynaklı oksidatif hasara karşı gözü korumada çok önemli bir role sahiptirler. Ksantofil karotenoidlerinin biyofiziksel ve biyokimyasal özellikleri, geçirgenliği, akışkanlığı, lipid fazı özelliklerini ve zara bağlı proteinlerin aktivasyonunu değiştirerek fotoreseptör zar fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Lutein ve

zeaksantin, lipid hücre zarından hücre içi ve hücre dışı plazmaya çıkıntı yapan hidroksil grupları ile zarın düzleminde kalabilir ve böylece zarın dışındaki reaktif oksijen türleri (ROS) ile etkileşime girebilir. Bu özellik, onları likopen ve β -karoten gibi polar olmayan karotenoidlerin aksine, daha etkili antioksidanlar yapar. Buna ilaveten, membran yapısını etkin bir şekilde koruyan ve oksijen difüzyon konsantrasyon ürünlerini azaltan ksantofil karotenoidleri, oksijen ile kimyasal reaksiyonların hızını kontrol eder ve yağ asitlerinin lipid peroksidasyonundan korunmasına da yardımcı olurlar (11).



Şekil-5. Göz yapısında bulunan maküler pigmentler.

Lutein periferik retina ve göz hücreleri içinde bulunma eğilimi göstermekte iken zeaksantin tercihen makula konileri tarafından alınmış gibi gözükmektedir. Bu karotenoidler çeşitli vücut dokularında bulunabilir; bununla birlikte, konsantrasyonları fotoreseptör aksonlarındaki makulada en yüksektir. Maküler pigment, 460 nm'de pik absorpsiyonu ile bant geçişli spektral absorpsiyon özelliklerine sahiptir, böylece mavi ışığı seçici olarak absorbe eden bir ön-reseptör filtre görevi görür. Primat retinanın maküler bölgesi, iki diyet ksantofil, lutein ve zeaksantin ve bir başka ksantofil, mezo-zeaksantinden oluşan maküler pigmentin varlığından dolayı renklidir (Şekil-5). Maküler pigment, mavi ışığı absorbe ederek, alttaki fotoreseptör hücre katmanını, ışığa duyarlı bir reaksiyon sırasında reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla başlatılan ışık hasarından korur. Maküler pigment miktarının, yaşlılarda körlüğün en büyük nedeni olan geri dönüşümsüz bir süreç olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu insidansı ile ters orantılı olduğuna dair fazla miktarda epidemiyolojik kanıt vardır. Maküler pigment, primatlarda koyu yeşil yapraklı sebzeler gibi lutein ve zeaksantin bakımından zengin gıdaların alımı artırılarak veya dışardan lutein, zeaksantin takviyesi ile arttırılabilir.

Körlüğün önde gelen nedenlerinden biri olan Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) maküler diskin atrofisi ile karakterizedir. Hergün en düşük lutein ve zeaksantin tüketenlere (günde 0.5 mg) kıyasla en yüksek lutein / zeaksantin (günde 6 mg) tüketen bireylerde yüzde 57 oranında AMD riskinin azaldığı bulunmuştur. Lutein ve zeaksantin, gözü iki şekilde koruduğu düşünülmektedir. Bu konuda, birinci hipotez, maküler pigmentin fotoreseptörlere ve retinal pigment epiteline zarar veren mavi ışığı filtrelemesi ve lutein ile zeaksantin bu mavi ışığı emmesidir. İkinci hipotezin ise, bu karotenoidlerin, metabolizma ve ışıktan kaynaklanan dokunun oksidan

stresini minimize etmek için antioksidan olarak işlev görmesi olabileceği bildirilmiştir (12).

Katarakt ve Diğer Göz Hastalıklarında Lutein Etkisi

En önemli küresel sağlık sorunlarından biri olan katarakt, körlüğe neden olabilen kristal lenslerin opaklığı olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalığın dünyada yaklaşık 80 milyon insanın görme yetisini azalttığı ve yaklaşık 18 milyon insanda da körlüğe neden olduğu bilinmektedir. Kataraktın nükleer skleroz, kortikal ve arka subkapsüler katarakt olmak üzere üç farklı türü bulunmaktadır. Diğer katarakt tipleri arasında doğuştan oluşan katarakt, metabolik katarakt (galaktozemi ile ilişkili), endokrinolojik katarakt (hipotiroidizm ve hiperkalsemi ile ilişkili), ilaca bağlı katarakt, travmatik katarakt ve bazı cilt hastalıkları ile ilişkili katarakt türleri bulunur. Yaşlılık, diyabet ve ultraviyole ışık, özellikle de UV-B'ye maruz kalmak, katarakt için bilinen en önemli risk faktörlerindendir (Şekil-6).

Katarakt, lenste saydamlık kaybıyla sonuçlanarak, protein birikmesine neden olan lenste oluşan gelişimsel ve dejeneratif bir değişikliktir, Oksidatif stres kataraktı başlatan çeşitli faktörler içinde birincil itici güç olarak kabul edilmektedir. Luteinin katarakttaki rolü, kataraktı önleme kabiliyetine ilişkin çelişkili çalışmalardan dolayı çok net değildir; bazı çalışmalarda ise yalnızca belirli katarakt tipine karşı koyma kabiliyeti olduğu ileri sürülmektedir (13).

Luteinin ultraviyole B'nin indüklediği c-Jun NH2-terminal kinazı (JNK) ve insan lensi epitel hücrelerinde p38 (protein kinaz) aktivasyonunu inhibe ettiği, dolayısı ile luteinin radyasyon kataraktogenezeine karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (14). Luteinin sığır lens epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü inhibe etme kabiliyetinde olduğu ve kataraktı önlediği gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada luteinin, NF-kB (nükleer faktör kappa b), iNOS

(indüklenmiş nikrik oksit sentaz) ve COX-2 (siklooksijenaz-2) gibi pro-enflamatuar molekülleri inhibe etme potansiyeli gösterilmiştir. Bu ilginçtir çünkü NF-kB ve iNOS, katarakt hayvan modellerinde bilinen mediyatörlerdir (16).

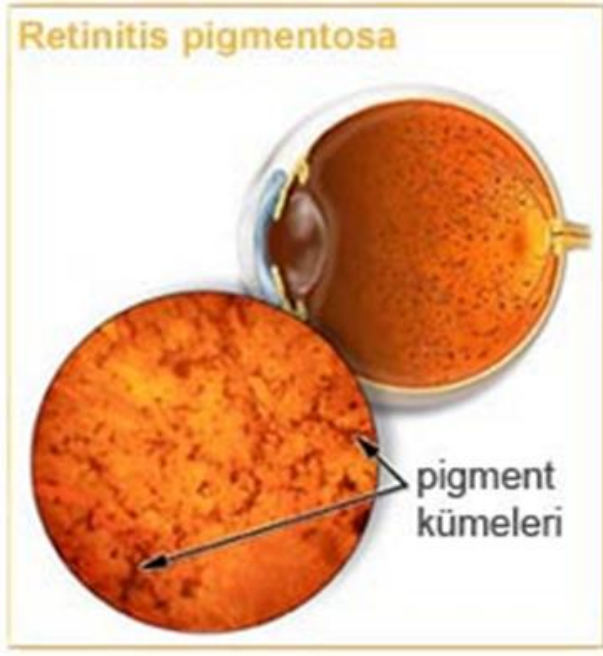
KATARAKT



Şekil-6. Sağlıklı göz ve kataraktlı göz yapısı.

Lutein, güçlü bir antioksidan olarak kabul edilse de, yapılan bir çalışmada, luteinin ve stereoizomeri zeaksantin, glutasyon tükenmesini telafi edemediği gösterilmiştir. Bu nedenle, endojen lens antioksidanları üzerindeki etkileri açıklığa kavuşturulmamıştır (17).

Luteinin etkisi ayrıca diğer göz hastalıkları için de araştırılmıştır, ancak sonuçlar genel olarak tatmin edici olmamıştır. Randomize kontrollü çalışmada, diyabetik retinopatili (DR) hastalarda 36 hafta boyunca lutein takviyesinin (10 mg / d), görme keskinliği üzerinde herhangi bir etkisi olmadan, sadece kontrast duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir. Ateroskleroz Risk Derneğinin (ARIC) çalışmasında, belirgin antioksidan özelliklere rağmen lutein alımının diyabetik retinopati ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Retinitis pigmentosada (Şekil-7), 24 haftalık lutein takviyesi bir çalışmada görme alanını anlamlı bir şekilde artırırken diğer çalışmalar bu bulguyu doğrulamamıştır (1).



Şekil-7. Retinitis pigmentosada pigment kümeleri.

Prematüre retinopatisi (ROP) oksidatif bazlı bir hastalıktır ve luteinin antioksidan özellikleri sayesinde bu hastalığın tedavisinde yararlı olabileceği varsayılmaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışma, luteinin retina revaskülarizasyonunu anlamlı derecede iyileştirdiği, ancak erken doğmuş bebeklerde luteinin prematüre retinopatisini önleyemediğini göstermiştir. (1).

Luteinin Beyin Fonksiyonuna Etkisi

Lutein, dokuları fototoksik hasardan korumak için antioksidan, antiinflamatuvar ve mavi ışık filtresi olarak işlev görebilmektedir. Lutein (L), zeaksantin (Z) ve mezo-zeaksantin (MZ), merkezi retina içindeki baskın karotenoidlerdir. Mavi ışıktan korunma dışında, ksantofillerin retinayı hasardan koruduğu görünen mekanizmaların çoğu beyne de uygulanabilir. Hem retinada hem de beyinde henüz tam olarak anlaşılmayan başka ksantofillerin görevleri de olabilir. Beyindeki lutein ve zeaksantin bölgesel ve subselüler membran dağılımının incelenmesi, bu yeni fonksiyonları anlamak için kritik bir başlangıç noktası oluşturacaktır (Şekil-8). Beyin, özellikle yüksek doymamış yağ asidi içeriği ve yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle serbest radikal saldırılara karşı savunmasızdır.

Lutein, dokosaheksaenoik asit (DHA) dahil çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin membran bölgelerine farklı şekilde yerleşmiş olup dolayısıyla bu lipidlerin oksidasyonunu engellemek için iyi bir şekilde konumlandırılmıştır. DHA oksidasyonunun inhibisyonu, sadece membran yapısının ve akışkanlığının korunmasına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda DHA'yı da korur. Her ne kadar lutein ve DHA'nın birlikte çalışabileceği mekanizmalar açık olmasa da, Alzheimer hastalığı ve bilişsel engelli hastaların beyinlerinde yüksek DHA oksidasyonu gözlenmiştir; bu nedenle, luteinin bu potansiyel

lipid koruyucu etkisi, kısmen, lutein ile bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi açıklayabilmektedir.

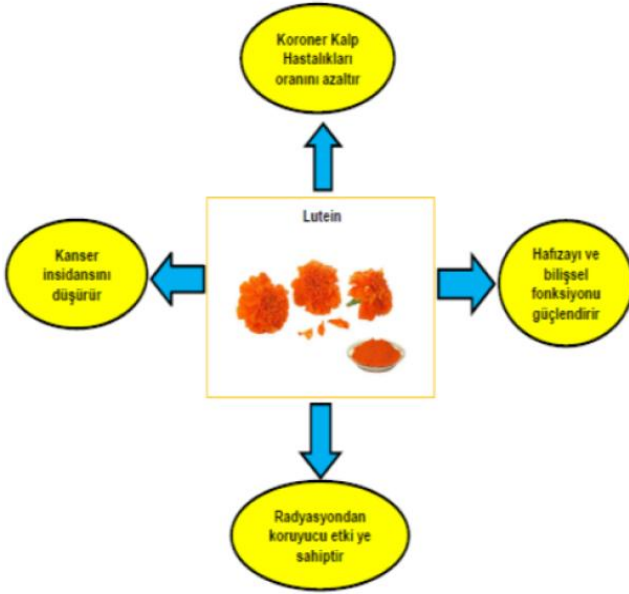


Şekil-8. Beyin fonksiyonları ve lutein.

Bununla birlikte, lutein, beyin fonksiyonunu etkilemek için diğer birkaç bağımsız mekanizma ile işlev görebilir. Lutein'in, fotoreseptör, sinaptik ve diğer membranların fonksiyonel özelliklerini, fizyokimyasal ve yapısal özelliklerinde değişikliğe yol açarak modüle ettiği ileri sürülmektedir. Hafıza kaybı, beyin hücresi hasarı, işlev bozukluğu ve özellikle sinirsel bağlantı kaybından kaynaklanabilir. Beyin canlılığının, membranların yapısal bütünlüğünden ve işlevinden etkilenmesi göz önüne alındığında, beyin zarlarının içine yerleşen lutein, bu işlemlerin inhibisyonu yoluyla hücre canlılığını koruyarak bilişsel fonksiyonu etkileyebilmektedir (Şekil-9).

Luteinin, amfipatik yapısı nedeniyle hücre zarlarında ve aksonal bölgelerde biriktiği bilinmektedir. Membranların beynin farklı bölgelerindeki bileşimi farklılık göstermektedir.

Prefrontal korteks, striatum ve hipokampusun hepsi lipid bileşiminde farklılık gösterir. Herbiri farklı bilişsel işlevlerde rol oynarlar, ancak karmaşık şekilde birbirleriyle etkileşime girerler. Prefrontal korteks planlama, karar verme, problem çözme, teorik kural öğrenme, bilişsel esneklik ve üç boyutlu çalışma hafızası gibi üst düzey bilişsel işlevleri kontrol eder. Striatum, çalışma hafızası, teorik kural öğrenme ve dikkat kontrolü gibi işlevleri kontrol eder. Hipokampus ise belirgin hatıraların pekiştirilmesi ve oluşumu için kritik öneme sahiptir. Membran bileşimi ayrıca mitokondriyal, nükleer, miyelin ve nöronal plazma membranları (PM) dahil olmak üzere hücre tipleri ve hücre bölümleri arasında da değişiklik gösterir. Bu membranların her biri, birçoğunun hücre canlılığını belirleyen çok önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu nedenle, spesifik beyin bölgelerinde ve membran tiplerinde lutein birikimi, fonksiyonuna dair ipuçları sağlayabilir. Örneğin, nöronal PM hücrenin hayatta kalma sinyal yollarına katılır. PM bileşimi ve akışkanlığı, membran reseptörlerinin diğer moleküllere veya membranın kendisine erişilebilirliğini değiştirebilir. Sonuç olarak, bu faktörler, membran reseptörünü, taşıyıcı agregasyonunu ve hücre yüzeyindeki protein ekspresyonunu etkiler, dolayısıyla hücre canlılığını belirleyen hücre sinyallerinde değişikliklere neden olurlar. Bu nedenle, nöronal PM'lerde lutein birikimi hücre sağkalım sinyal iletimini etkileyebilir. Mitokondriyal sağlık, genel hücre canlılığının da önemli bir belirleyicisidir. Sağlıklı hücrelerde, mitokondri tarafından ATP üretiminin bir ürünü olarak üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilir. Ancak, artan ROS üretimi veya azalmış antioksidan kapasitesi nedeniyle bu işlemler arasındaki dengesizlik oksidatif strese ve hücre hasarına neden olur. Hasarlı mitokondri, az verimli ATP sentezi nedeniyle ROS üretimini artırır ve hücrenin ölümüne neden olabilir. Bu nedenle mitokondride biriken lutein bu organeli oksidatif hasardan koruyabilir (18;1)



Şekil-9. Luteinin sahip olduğu bazı biyolojik etkiler.

Çekirdekte, gen regülasyonu ve DNA hasarı hücre canlılığını etkilerken bu durum yaşlanma ve bilişsel fonksiyon ile ilişkilidir ve bu işlemler lutein varlığı ile değiştirilebilir. Sinir impuls hızını artırmak için aksonların etrafında yalıtkan bir kılıf oluşturan miyelin, etkin sinirsel iletişim için hayati önem taşır. Miyelin anormallikleri, bozuk düşünme ve hafıza gibi çeşitli nörolojik problemlerle bağlantılıdır. Bu nedenle, miyelinin içindeki lutein birikimi, miyelinin yapısal bütünlüğünü etkilemekte ve nöronlar arasında düzgün iletişimi sürdürmede etkin rol oynayabilmektedir (18).

Lutein ve Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PD) genellikle 50 yaşın üzerindeki insanları etkilemektedir (Şekil-10). Semptomların zamanla devam etmesi ve kötüleşmesi ile oluşan kronik ve ilerleyici bir hareket bozukluğudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Parkinson hastalığından yaklaşık bir milyon insan, dünya çapında ise yaklaşık 5 milyon insan etkilenmektedir. PD, 60 yaş grubundaki kişilerin yaklaşık % 1'inde ve 80 yaş grubundakilerin yaklaşık % 4'ünde görülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, luteinin beyin hücrelerini korumada ve Parkinson hastalığı tedavisinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (19).

Doğuştan retina iltihabı, diyabetetik retinopati ve ışık kaynaklı retinal dejenerasyon gibi hayvanlarda görmeyi tehdit eden hastalık modellerinde luteinin nöroprotektif (nörokoruyucu) etkilerinin ve bunların moleküler mekanizmalarının incelendiği bir çalışmada lutein uygulanan farelerdeki göz hastalık modellerinde, retinadaki oksidatif stresin azaldığı ve alt akım patolojik sinyallerin inhibe olduğu bildirilmiştir.

Lutein, İnterlökin 6 (IL-6) ve anjiyotensin II sinyalleri gibi inflamatuvar sitokinlerin patolojik yollarını etkileyerek oksidatif stres sonucu oluşabilen nörodejenerasyonu ve buna bağlı hastalıkları (Parkinson, Alzheimer vb.) önleme kapasitesi yüksek olan bir ksantofildir (20).

Fonksiyonel proteinlerden Rodopsin ve sinaptofizinin degradasyonu, beyin türevli nörotrofik faktörün (BDNF) tükenmesi ve DNA hasarı, görsel fonksiyonu koruyan lutein tarafından önlenebilmektedir.

Yapılan bir meta-analizde sadece vaka kontrol çalışmalarında lutein alımı ile PD riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (21). PD için bir tedavi olmadığı için bu sonuçlar ümit vericidir; Bu nedenle, bu konuda daha fazla çalışmanın yapılması da büyük önem taşımaktadır.



Şekil 10. Yaşlılarda parkinson hastalığı.

Lutein ve Kanser

Ksantofillerin kanser oluşumuna karşı potansiyel koruyucu rolü için çeşitli mekanizmalar bulunmakla birlikte bu mekanizmalar, apoptozun seçimli modülasyonunu, anjiyogenez inhibisyonunu, boşluklar arasındaki hücreler arası iletişimin artırılmasını, hücre farklılaşmasının indüklenmesini, oksidatif hasarın önlenmesini ve bağışıklık sisteminin modülasyonunu içermektedir (22).

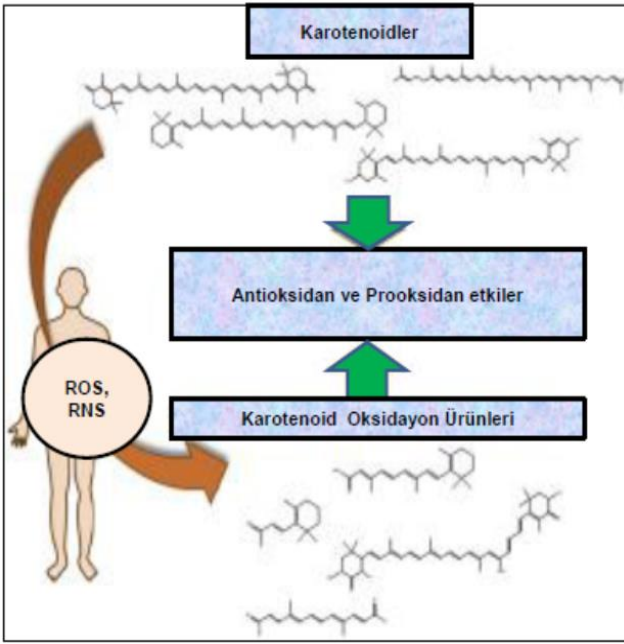
Yapılan çok sayıda araştırma, meyve ve sebzelerin fazla tüketiminin serum karotenoid seviyelerinde bir artışa yol açtığını ve bu durumun kanser riskinin azalmasıyla

yakından ilişkili olduğunu göstermiştir Doğal olarak oluşan karotenoidlerin güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasarı önlediği bilinmektedir (Şekil-11). Luteinin sahip olduğu güçlü serbest radikal temizleme yeteneğiyle, prostat kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve yumurtalık kanseri gibi çeşitli kanserlerin oluşumunu önlediği bildirilmiştir (Şekil-12) (23).

Luteinin yemek borusu kanseri hücrelerinin farklılaşması üzerindeki etkilerinin ve moleküler mekanizmalarının incelendiği bir çalışmada, Luteinin EC9706 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği (azalttığını) gözlemlenmiş ve böylece hücre proliferasyonu ile farklılaşma olaylarına katılan protein siklin D1'in lutein tarafından düzenlenebileceği bildirilmiştir (24).

Lutein apoptozun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Luteinin, normal insan meme epitel hücrelerinde, SV40 ile dönüştürülmüş meme hücrelerinde ve MCF-7 insan meme karsinom hücrelerinde, sisplatin ve etoposidinin neden olduğu apoptoz ve kemosenitivite üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Luteinin, transforme meme hücrelerinde seçici olarak apoptozu indüklediği, ancak normal insan meme hücrelerinde bu etkinin gerçekleşmediği belirlenmiştir. Luteinin normal hücreleri, kemoterapötik ajanların neden olduğu apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. Luteinin, normal hücrelerde Bcl-xL: Bax protein ekspresyon oranını seçici olarak arttırdığı, transforme edilmiş meme hücrelerinde ise aynı etkinin gerçekleşmediği bildirilmiştir (25).

Yapılan başka bir çalışmada, Fare embriyosu fibroblast C3H / 10T1 / 2 hücre hattında, luteinin, kanserin kemopreventif etkilerine mekanik bir temel sağlayan hücreler arası iletişimi arttırdığı gösterilmiştir. (26).



Şekil-11. Lutein ve diğer karotenoidlerin antioksidan ve prooksidan etkileri.

Luteinin ayrıca hücrelerin neoplastik dönüşümünü önlediği de bilinmektedir. Farklı karotenoidlerin, 10T1 / 2 fare embriyo hücrelerinin metilkolantren kaynaklı transformasyonunu inhibe etme kabiliyetinin incelendiği bir çalışmada, Luteinin hücrelerde yüksek konsantrasyona ulaştığında bu transformasyonu önleyici bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir (27).

Lutein ve zeaksantinın meme kanseri riskini % 53 oranında azalttığı gösterilmiştir, Lutein, peroksi radikallerini temizler ve in vitro oksidatif hasara karşı antioksidan özellikler gösterir. Lutein, 1-nitropiren ve aflatoksin B1 (AFB1) mutajenleriyle etkileşime

girebilir ya da mitojenler, sitokinler ve antijenler tarafından aktif hale getirilen T-hücre dönüşümlerinde yer alan bazı genleri stimule ederek antikanser etki gösterebilmektedir. Pim-1 geni, hücre farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesini içerir. Bu verilere dayanarak, lutein ile beslenen farelerin pim-1 gen ekspresyonu uyarılmıştır (12).

Luteinin preneoplastik kolorektal adenokarsinom lezyonları üzerindeki koruyucu etkileri yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (28).

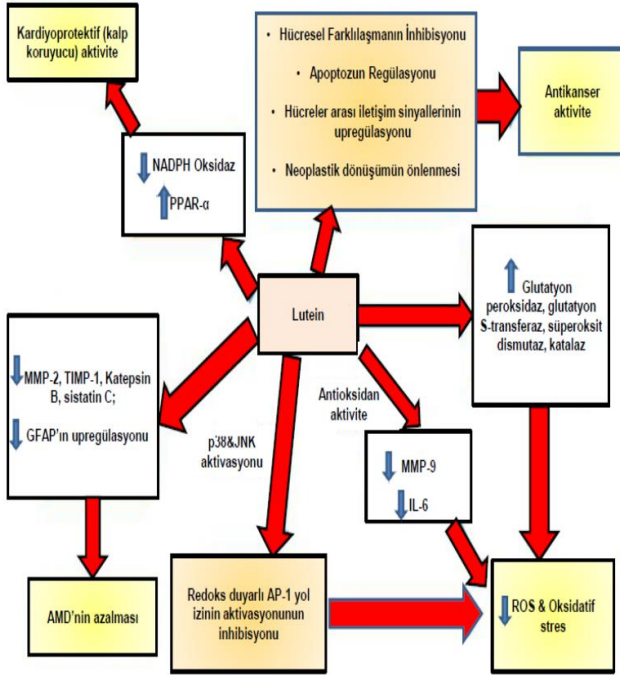
Erkek ve kadınlarda diyet lutein tüketimi ile kolon kanseri gelişimi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Riskin azalması sadece genç yaşta kolon kanseri tanısı alan hastalarda anlamlı olarak bulunmuştur (29).

Yapılan bir çalışmada, karotenoid yönünden (özellikle lutein) zengin yiyeceklerin, tüketiminin premenopozal meme kanseri gelişme riskinin daha düşük olması ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (30).

Luteinin, küçük hücreli olmayan bir akciğer kanseri hücre hattı olan A549'a karşı antikanser etkisinin incelendiği bir çalışmada, Luteinin akciğer kanseri hücrelerine (A549 ve HCC827) ve normal hücrelere (BEAS-2B) karşı sitotoksik etkisi MTT (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolyum bromür) analizi ile belirlenmiş ve Transwell testi ile de luteinin, hücre invazyonuna ve A549 hücrelerinin göçüne karşı inhibe edici potansiyeli belirlenmiştir. Sonuç olarak luteinin, PI3K/AKT sinyal yolunu inhibe ettiği, A549'da apoptozu indüklediği ve akciğer kanseri tedavisi için kullanılabilecek yan etkisi olmayan güçlü bir antikanser ilaç olabileceği bildirilmiştir (31).

Spesifik karotenoidlerin çeşitli meme kanseri hücre hatları üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada bu karotenoidler arasından (β -karoten, lutein ve astaksantin),

luteinin, hücre döngüsü durması ve kaspazdan bağımsız hücre ölümünü indükleyerek meme kanseri hücre büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (32).



Şekil-12. Luteinin farklı biyolojik aktiviteleri ve etki mekanizması (MMP-9: Matris metallo proteinaz-9, IL-6: İnterlökin 6, GFAP: Glial fibril asidik protein, MMP-2: Matris metallo proteinaz-2, TIMP-1: Metalloproteinaz 1 inhibitörü, PPAR-α: Peroksizom proliferatörle aktive edilmiş reseptör-α, AP-1: aktive olmuş protein 1, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, AMD: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, ROS: Reaktif oksijen türleri, p 38: mitojenle aktive olan protein kinazlar için yol izi, JNK: c-Jun-N-terminal kinaz) (23).

İnsanlarda, plazma luteini, bazı varsayılan insan kanserojenlerinin metabolik aktivasyonundan sorumlu hepatik bir enzim olan sitokrom CYP1A2 aktivitesi ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. Kolon ve meme kanser modellerinde luteinin kemopreventif aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Zeaksantin, lutein ve diğer karotenoidlerin, doza bağlı olarak, sıçan mezenter-türevi mezotelyal hücrelerle birlikte kültürlenmiş olan sıçan hepatoma AH109A hücrelerinin saldırgan (istilacı) etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir (23; 33).

Luteinin Antioksidan, Anti-enflamatuvar ve Nöroprotektif Etkileri

Oksidatif işlemlerde yer alan enzimlerin aktif bölgelerinden sürekli bir reaktif oksijen türü sızıntısı vardır. İnflamasyon, sigara, radyasyon, yaşlanma, kısmi oksijen basıncı artışı ve reperfüzyon hasarı, reaktif oksijen türleri salınımını arttırdığı bilinen uyarıcılardan bazılarıdır. Karbonhidratlar, membran lipidleri, proteinler ve nükleik asitler reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasara karşı hassastır ve bu hasarın kanser gibi hastalıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Antioksidan alımının, DNA hasarını, malign transformasyonu ve diğer hücre hasar parametrelerini in vitro ve in vivo çalışmalarda azalttığı, bazı kanser türlerinin insidansını, iskemik kalp hastalığı ve katarakt gibi dejeneratif hastalıkların insidansını azalttığı bulunmuştur. Lutein gibi antioksidanların serbest radikalleri temizlediklerine ve böylece hücrelere zarar verebilecek zincir reaksiyonları sonlandırdıklarına inanılmaktadır (Şekil-13). Lutein polaritesi ve konjuge çift bağ sayısı nedeniyle belirgin bir serbest radikal temizleme yeteneğine sahiptir. Teorik olarak, benzer konjuge çift

bağ sistemine sahip tüm karotenoidler benzer antioksidan mekanizmaya sahiptir (23).

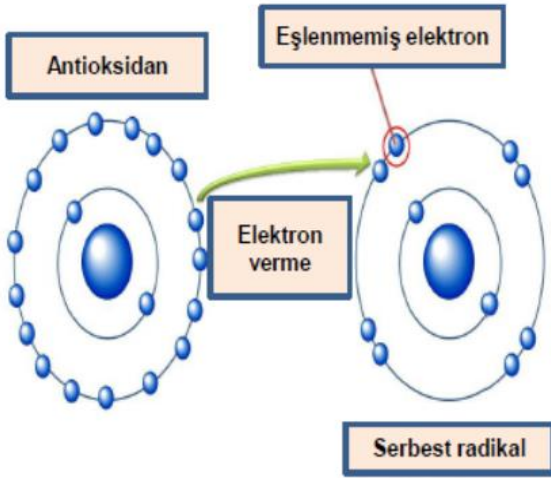
Luteinin, membran lipidlerinin, özellikle de bol miktarda doymamış yağ asitleri içeren fotoreseptörlerin peroksidasyonunu inhibe etmesi sonucu, doğrudan antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gösterdiği bilinmektedir (Şekil-14).

Endotoksin kaynaklı üvea inflamasyonunda, lutein, sıçan modelinde, kB-a inhibitörünün sitozolik fraksiyondan degradasyonunu önler ayrıca NF-kappa-B (NF-κB) translokasyonunu önleyerek indüklenebilir gen transkripsiyonu ile birlikte inflamatuvar mediatörlerin sentezini azaltır. Paraquat ve hidrojen peroksit ile indüklenen apoptoz, canlı kalma ve farklılaşmayı destekleyen retina fotoreseptörlerinde lutein ile nötralize edilir. Lutein, retinal pigment epitel hücrelerinde reaktif türlerin oluşumuna yol açan olaylar dizisini aktive edebilen fosfatidil-piridinyum bisretinoidin (A2-PE) fotooksidasyonunu önler. Bunun yanında retinal pigment epitel hücrelerinde lutein takviyesi, fotooksidasyona cevaben proteazom inaktivasyonunu inhibe eder ve inflamasyonla ilişkili genleri modüle eder.

Lipopolisakaritle (LPS-) uyarılmış makrofaj hücre hattında, luteinin, süperoksit anyon ve hidrojen peroksiti (H_2O_2) temizleyerek hücre içi hidrojen peroksit birikimini azalttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, luteinin, proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu, nükleer faktör NF-kB translokasyonunu baskılayarak ve LPS kaynaklı tümör nekroz faktörü- (TNF-) α ve interlökin- 1β sekresyonunu azaltarak inhibe ettiği bulunmuştur (33).

Lutein, ultraviyole ışına maruz kalan keratinositlerde cilt inflamatuvar tepkilerini önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca Lutein, bir makrofaj hücre hattından araşidonik

asit salınımını inhibe ederek (önleyerek) sitozolik kalsiyuma bağımlı fosfolipaz A2'nin yarışmacı bir inhibitörü olarak görev yapar. Vasküler düz kas hücrelerinde, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve hücre dışı hidrojen peroksit (H_2O_2) stimülasyonu, lutein ile azaltılan serbest radikal üretimini indükler. Luteinin protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarına karşı koruyucu etkileri çalışılmış olup, İnsan lens epitel hücrelerinde; lutein takviyesiyle, azalan glutatyon (GSH) seviyeleri ve azalan/ okside GSH oranını arttırdığı bildirilmiştir.

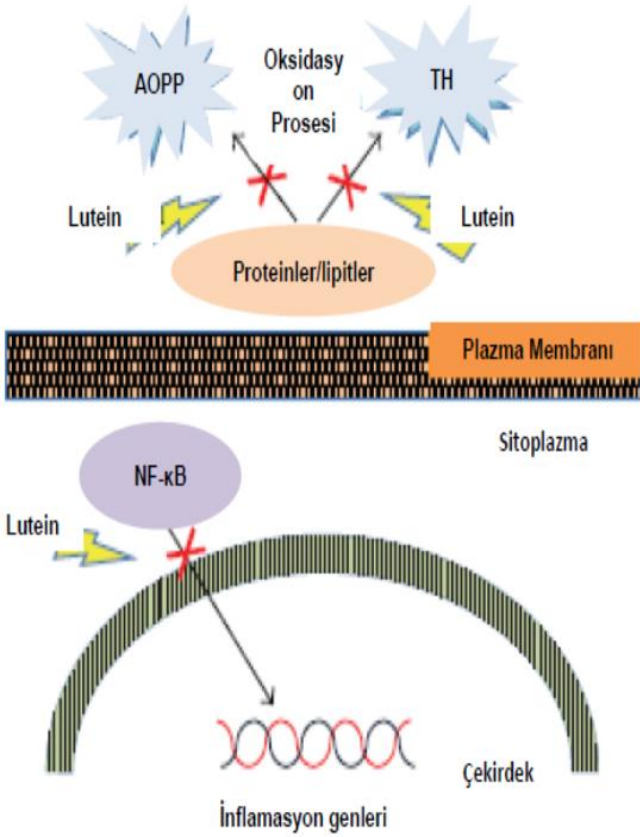


Şekil-13. Antioksidan-serbest radikal ilişkisi.

Yapılan bir çalışmada, üç aylık lutein takviyesi alan farelerde, histopatolojik olarak incelenen dış çekirdek tabaka kalınlığının, eklenmemiş gruba göre anlamlı

derecede daha büyük olduğu bulunmuştur. Aynı grupta, indüklenabilir nitrik oksit sentaz, TNF- α , siklooksijenaz-2, IL-1 β ve vasküler endotel büyüme faktörü gibi proinflamatuvar mediatörlerin retina ekspresyonu, lutein takviyesi alan farelerde önemli ölçüde daha düşük olarak bulunmuştur.. Lutein uygulamasının, farelerde geçici serebral iskemik hasara karşı nöroprotektif etki sağlamakta olduğu ve düşük GSH oranının yanında antioksidan enzimlerin aktivitelerini önemli ölçüde arttırabileceği görülmüştür (süperoksit dismutaz, GSH peroksidaz ve katalaz).

Lutein, inflamatuvar sitokinler ve hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz aktivasyonu ile STAT 3 (onkojenik transkripsiyon faktörü) aktivasyonunu baskımlarken, DNA hasarını azaltır. Lutein, sıçanlarda N-metil-D-aspartat kaynaklı retina hasarına karşı retina ganglion hücrelerinde nöroprotektif bir rol oynar. Lutein tedavisinin, oksidatif stres ve inflamasyon mekanizmalarını downregüle ederek iskelet iskemi /reperfüzyon hasarına sahip sıçan modelinde oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (33).



AOPP:İleri oksidatif protein ürünleri

TH :Toplam hidroperoksitler

Şekil-14. Luteinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin şematik gösterimi (33).

Luteinin Kardiyometabolik Hastalıklardaki Etkileri

Antioksidan ve antiinflamatuvar kapasitesi nedeniyle, luteinin, kardiyovasküler sağlığı korumada ve Koroner Arter Hastalığı (CAD) riskini azaltmada olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan alışmalar, luteinin, malondialdehit ve oksidasyona uğramış dūřuk yoğunluklu lipoprotein seviyelerini ve interlökin- (IL-)10 gibi inflamatuvar sitokinleri azaltarak ateroskleroz gelişiminin önlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (şekil-15).

Yapılan bir çalışmada 24 hafta boyunca lutein ile takviye edilmiş Apolipoprotein (ApoE) eksikliği olan farelerde, NADPH oksidaz (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaz) inhibe olmuş ve peroksizom proliferatör aktiveştirici reseptör ekspresyonunun, yüksek yağ diyetine bağlı ateroskleroza karşı korunmada lutein ile arttığı gözlenmiştir (34).



Şekil-15. Kardiyometabolik hastalıklar ve lutein.

İnsanlarda, özellikle arteriyel plak oluşumunun önlenmesinde lutein bakımından zengin bir diyetin olası yararlı kardiyovasküler etkileri, Ateroskleroz Risk Derneği (ARIC) ve Karotis Ultrason Hastalık Değerlendirme Platform (CUDAS) çalışmalarında da bildirilmiştir. Los Angelesdaki Ateroskleroz Derneğinin Çalışmasında plazmatik lutein

düzeyi ile ateroskleroz gelişimi arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon ile ilgili faydaları kesin olmasa da, luteinin miyokard iskemisi/reperfüzyon hasarı sonrası oluşan oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir. Reperfüzyon sonrası, nötrofiller, miyositlerin apoptozundan sorumlu olan reaktif oksijen türlerinin artması ile inflamasyonlu bir yanıt biriktirir ve üretir. Miyokard hasarını sınırlamak kasılma fonksiyon bozukluğunu önleyebilir, Koroner Arter Hastalık ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltır. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında, yüksek luteinli kan konsantrasyonuna sahip deneklerde veya lutein ile desteklenen deneklerde, koroner kalp hastalığı, felç ve metabolik sendrom riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (33).

Kardiyovasküler hastalıklara karşı etkisi kanıtlanmış olan koruyucu antioksidan maddelerden biri olan lutein, kolesterol ve LDL düzeyini düşürme etkisinin yanı sıra aterosklerozu önleme, inme ve koroner kalp hastalığı gibi insandaki olası kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada önemli etkilere sahiptir (Şekil-15). Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, serum lutein içeriği 0.15 $\mu\text{mol} / \text{l}$ olanlara göre ortalama serum lutein içeriği 0.42 $\mu\text{mol} / \text{l}$ olan hastalarda % 80 daha düşük arteriyel duvar kalınlaşması gözlenmiştir. (35).

Lutein ve yağ asitleri, karotenoidlerin lipit çift katmanını oksidatif hasardan koruduğu hücresel trans membranının temel bileşenleridir. Yapılan bir çalışmada luteinin, in vitro çalışmalarda arteriyel hücre duvar modifikasyonuna monosit cevabı üzerindeki etkisi, insan intima kültür modelinde monosit göçü ölçülerek değerlendirilmiştir. Luteinin in vivo ortamda aterosklerotik lezyon oluşumu üzerindeki etkisi lutein ve lutein eksikliği olan farelerde incelenmiştir. Lutein takviyesinin, apolipoprotein E olmayan (apoE-null) farelerde lezyon boyutunu % 44 ve LDL reseptör-null farelerde % 43

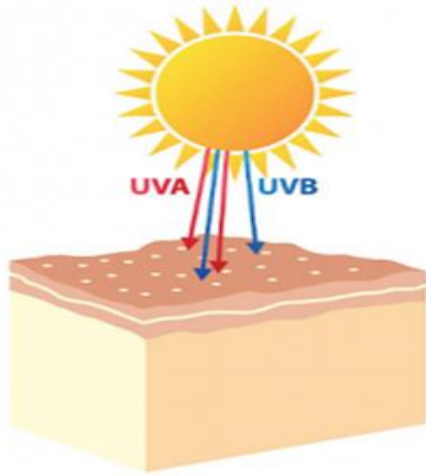
azalttığı bildirilmiştir, Çalışmanın bulguları, artan lutein alımının, erken ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğu tezini desteklemektedir (35).

Diyet kolesterolün neden olduğu ateroskleroz (CIA) modelinde diyetlerdeki günlük lutein ve balık yağı konsantrasyonu ile ateroskleroz oluşumları arasındaki ilişki incelenmiş ve diyet lutein, düşük düzeyde diyet poliansatüre yağ asitleri olması durumunda ateroskleroz lezyonlarını azaltabilme etkisi göstermiştir (36).

Yapılan sistematik bir derleme ve meta-analizde, daha yüksek lutein tüketiminin genellikle daha iyi kardiyometabolik sağlık ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (37).

Lutein ve Cilt Sağlığı

Deri sürekli olarak UV radyasyonuna ve atmosferik oksijene maruz kalırken insan vücuduna koruyucu bir bariyer sağlar. Değişen çevresel koşullar neticesinde UV ışığına maruz kalmanın artması nedeniyle cildin erken yaşlanması durumu endişe vericidir. Bu durum deride serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına neden olur, UV ışınlarına kronik olarak maruz kalındığında cildin yaşlanması hızlanırken kanser riski de buna bağlı olarak artar. Vücuttaki ve kozmetik preparatlardaki antioksidanlar, UV radyasyonuna bağlı deri hasarı için önleyici ve onarıcı ajanlar olarak işlev görür. İnsan cildi, UV ışınlarına maruz kalma derecesine bağlı olarak serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarlarla başa çıkma konusunda doğal bir antioksidan kapasiteye sahiptir. Lutein, mavi ışığı (yüksek enerjili fotonları) görünür ışık spektrumundan filtreleyebilme özelliğindedir. Lutein içeren preparasyonlar, radyasyon etkisine karşı cildi güçlü antioksidan etkisiyle koruyucu ve yaşlanmayı önleyici etkiye sahiptir (Şekil-16).



Şekil-16. Lutein ve cilt sağlığı.

Lipofilik yapıda olan lutein, hücre zarlarının lipid kısmında bulunur ve lipid peroksidasyon işleminde zincir kırıcı etkisiyle biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan çeşitli serbest radikalleri temizler. Lutein preparatlarına güneş koruyucuların (titanyum dioksit ve çinko oksit içeren) eklenmesi, absorbe edilmiş UVA ışınlarının neden olduğu oksidatif hasarı önleyebilir. Yapılan çeşitli klinik çalışmalar, ağız yoluyla alınan antioksidanların cilt elastikiyetini artırabildiğini bunun yanında lipid peroksidasyonu ve cilt pürüzlülüğünü azaltıcı etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda lutein ve zeaksantin esas olarak lipofilik dokularda birikir ve dolaşımda lipoproteinler tarafından taşınır. Yaklaşık olarak günde 10 mg diyet lutein alımının cilt sağlığını korumada çok önemli bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (38).

Kaynaklar

1. Buscemi S, Corleo D, Di Pace F et al., The Effect of Lutein on Eye and Extra-Eye Health, *Nutrients* 2018;10;9:1321.
2. Ramirez, M. Why lutein is important for the eye and the brain, *OCL*, 2018;23;1:D107.
3. Koushan K, Rusovici R, Li W et al., The Role of Lutein in Eye-Related Disease, *Nutrients* 2013;5;1823-39.
4. Nwachukwu IDC, Udenigwe CC, Aluko RE, Lutein and zeaxanthin: production technology, bioavailability, mechanisms of action, visual function, and health claim status, *Trends Food Sci Technol* 2016; 49;74-84.
5. Hammond, BR Jr, Johnson EJ, Russell RM et al., Dietary modification of human macular pigment density, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38;9:1795–1801.
6. Cardinault N, Abalain JH, Sairafi B et al., Lycopene but not lutein nor zeaxanthin decreases in serum and lipoproteins in age-related macular degeneration patients, *Clin Chim Acta* 2005;357:34–42.
7. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST et al., Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:235–240.
8. Dagnelie G, Zorge IS and McDonald TM., Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the internet. *Optometry* 2000;71;3:147–164.
9. Koh HH, Murray IJ, Nolan D et al., Plasma and macular responses to lutein supplementation in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study, *Exp Eye Res* 2004;79;1:21–27.
10. Ozawa Y, Nagai N, Suzuki M et al., Effects of Constant Intake of Lutein-rich Spinach on Macular Pigment Optical Density: a Pilot Study, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2016;120;1:41-8.
11. Ma L and Lin XM, Effects of lutein and zeaxanthin on aspects of eye health, *J Sci Food Agric* 2010;90;1: 2–12.
12. Aghajanzpour M, Nazer MR, Obeidavi Z et al., Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review, *Am J Cancer Res* 2017;7;4:740-769.

13. Manayi A, Abdollahi M, Raman T et al., Lutein and cataract: from bench to bedside, *Crit Rev Biotechnol* 2016, Oct;36;5:829-39.
14. Chitchumroonchokchai C, Bomser JA, Glamm JE, Failla ML, Xanthophylls and α -tocopherol decrease UVB-induced lipid peroxidation and stress signaling in human lens epithelial cells. *J Nutr* 2004;134;12: 3225–32.
15. Hu Y, Xu Z, Effects of lutein on the growth and migration of bovine lens epithelial cells in vitro, *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2008, 28;3:360–3.
16. Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT, Lutein: more than just a filter for blue light, *Prog Retin Eye Res* 2012; 31;4: 303–15.
17. Gao S, Qin T, Liu Z et al., Lutein and zeaxanthin supplementation reduces H₂O₂-induced oxidative damage in human lens epithelial cells, *Mol Vis* 2011;17: 3180–90.
18. Erdman JW Jr, Smith JW, Kuchan MJ et al., Lutein and Brain Function, *Foods* 2015;4;4:547-564.
19. Vijaya J, Lutein, Brain, and Neurological Functions, *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease Prevention and Therapy*, Elsevier; 2014;41-47.
20. Ozawa Y, Sasaki M, Takahashi N et al., Neuroprotective Effects of Lutein in the Retina, *Current Pharmaceutical Design* 2012;18;1:51-56.
21. Takeda, A., Nyssen, O.P., Syed, A et al., Vitamin A and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis, *Neuroepidemiology* 2014;42;1:25–38.
22. Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB, Lutein and Zeaxanthin and Their Potential Roles in Disease Prevention, *J Am Coll Nutr* 2004;23;6:567S–587S.
23. Madaan T, Choudhary AN, Gyenwalee S et al., Lutein, a versatile phyto-nutraceutical: An insight on pharmacology, therapeutic indications, challenges and recent advances in drug delivery, *Pharm Nutr* 2017;5;2: 64-75.
24. Pei YX, Heng ZC, Duan GC, Wang MC, The mechanisms and effects of lutein on inducing the cell differentiation of human

- esophagus cancer EC9706, *Sichuan Da Zue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 38;4:629-32.
25. Sumantran VN, Zhang R, Lee DS, Wicha MS, Differential regulation of apoptosis in normal versus transformed mammary epithelium by lutein and retinoic acid, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9;3:257-63.
 26. Zhang LX, Cooney RV, Bertram JS, Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: Relationship to their cancer chemopreventive action, *Carcinogenesis* 1991; 12;11:2109–14.
 27. Bertram J.S, Pung A., Churley M et al., Diverse carotenoids protect against chemically induced neoplastic transformation, *Carcinogenesis* 1991;12;4:671-8.
 28. Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M et al., Inhibitory effects of natural carotenoids, α -carotene, β -carotene, lycopene and lutein, on colonic aberrant crypt foci formation in rats, *Cancer Lett* 1996;107:137-42.
 29. Slattery ML, Benson J, Curtin K et al., Carotenoids and colon cancer, *Am J Clin Nutr* 2000;71: 575-582.
 30. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE et al., Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients, *J Natl Cancer Inst* 1996;88;6: 340- 48.
 31. Zang WL, Zhao Y, Zhang S et al., Lutein Inhibits Cell Growth and Activates Apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in A549 Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cells, *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2018;37;4: 341-350.
 32. Gong X, Smith JR, Swanson HM, Rubin LP, Carotenoid Lutein Selectively Inhibits Breast Cancer Cell Growth and Potentiates the Effect of Chemotherapeutic Agents through ROS-Mediated Mechanisms, *Molecules* 2018;23;4: 905.
 33. Perrone S, Tei M, Longini M, Buonocore G, The Multiple Facets of Lutein: A Call for Further Investigation in the Perinatal Period, *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016: 5381540.
 34. Han H, Cui W, Wang L et al., Lutein prevents high fat dietinduced atherosclerosis in ApoE-deficient mice by inhibiting

- NADPH oxidase and increasing PPAR expression, *Lipids* 2015;50;3:261–273.
35. Dwyer JH, Navab M, Dwyer KM et al., Oxygenated carotenoid lutein and progression of early atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Circulation* 2001;103;24:2922–7.
 36. Shanmugasundaram R and Selvaraj RK, Dietary lutein and fish oil 881 interact to alter atherosclerotic lesions in a Japanese quail model of atherosclerosis, *J Anim Physiol Anim Nutr* 2011;95;6:762-70.
 37. Leermakers ET, Darweesh SK, Baena CP et al., The effects of lutein on cardiometabolic health across the life course: a systematic review and meta-analysis, *Am J Clin Nutr* 2016;103;2:481-94.
 38. Shegokar R and Mitri K, Carotenoid Lutein: A Promising Candidate for Pharmaceutical and Nutraceutical Applications, *J Diet Suppl* 2012;9;3:183–210

LUTEİNİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Lutein, hidrofilik yapıda olan ve serbest radikaller etkisi ile oluşan oksidatif stres ve biyolojik membran hasarını güçlü antioksidan özelliği ile önleyen bunun yanında antiinflamatuvar, nöroprotektif ve antikanser etkilere sahip olan insan sağlığı için çok önemli bir karotenoiddir, Son yıllarda sahip olduğu bu özellikler nedeniyle araştırmacıların Luteine olan ilgisi artmış olup Luteinin yapısı, farmakolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir, Bu kitapta Luteinin yapısı, fonksiyonu, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile birlikte insan sağlığı üzerine olan etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve güncel bilgiler eşliğinde sunulmuştur.

