

KOLESTEROLE KARŞI YENİ SİLAHIMIZ: BİTKİ STEROLLERİ

ÖZET

Fitosteroller, hücre membranının önemli bir bileşeni olan triterpenler grubunda yer alırlar. Yapıları kolesterole çok benzemekle birlikte fazladan etil veya metil grubu ve yan zincirde çift bağ içerirler. Fitosterollerin ana kaynağı kuruyemişler olmakla birlikte, yağlı tohumlarda, baklagillerde ve sebzelerde de bulunurlar. Gıdaların bileşiminde yer alan veya gıdalara ek olarak alınan fitosterollerin serum kolesterol ve düşük yoğunluklu kolesterol (LDL) düşürdüğü klinik çalışmalarda pek çok kez gösterilmiştir. Bu etki, fitosterollerin barsaktan diyet veya safra kaynaklı kolesterol emilimini engellemesinden kaynaklanmaktadır. Fitosterollerin bu etkilerinin yanı sıra yangılanma önleyici, antibakteriyal, antifungal, antiülser ve anti-tümör etkilerinin olduğu da bildirilmektedir.

ABSTRACT

Phytosterols are belongs to triterpenes, which is a major compound of cell membrane. Their structures are similar to that of cholesterol with an extra ethyl or methyl group and a double bond in side chain. The main source of phytosterols are nuts. In addition, they are also found in oilseeds, legumes and vegetables. Clinical studies have repeatedly shown that phytosterols taken as dietary supplements, or as a supplemental ingredients in foods, reduced serum cholesterol and low density lipid cholesterol levels. The mechanism involved many relate to inhibition of dietary and biliary cholesterol absorption from the intestinal lumen. In addition to cholesterol-lowering effect, phytosterols have been suggested to possess anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antiulcerative and antitumor activities.

1. GİRİŞ

Dünyada insan ölümlerinin yaklaşık 1/3'ünün kalp ve damar hastalıklarından ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu ölümlerde kalp üzerindeki koroner damarların iç kısmı (intima)'nın, kan lipidlerinin miktarının artması sonucu daralması önemli rol oynamaktadır. Daralmaya yol açan bileşenlerden en önemlisi ise kolesterol'dür. Kolesterol, genel olarak steroller olarak adlandırılan ve bütün hayvansal ve bitkisel dokularda yer alan bileşiklerden birisidir. Hayvansal dokularda bulunan en önemli sterol, kolesteroldür. Hayvanlardaki bir başka sterol ise yün yağının (lanoline) sabunlaştırılmayan kısmının temel bileşeni olan lanosterol'dür. Hayvan dokuları kolesterole ilaveten küçük miktarlarda 7-dehidrokolesterol içerir. Bu madde ultraviyole ışık altında vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşür. Bitkisel dokulardaki en önemli bitki sterolü ise beta-sitosteroldür. Hayvansal dokularda yer alan sterollerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisini, bitkilerde bulunan steroller düşürmektedir ve bu nedenle bitki sterollerini üzerinde giderek daha fazla durulmaktadır. Hatta ABD'de bitkisel sterol eklenmiş portakal suları satışa sunulmuş durumdadır. Bitki ıslahı ile uğraşan bilim adamları ise daha fazla sterol içeren tohumların üretimi konusunda yoğun çalışmalar yapmaktadırlar (Weihrauch and Gardner 1978; Kris-Etherton *et al.* 1999; Gylling and Miettinen 2000). Bu makalede bitki sterollerini konusu ana hatları ile ele alınmıştır.

Jale ATEŞ¹
Prof. Dr. Sedat VELİOĞLU²

¹Ankara Üniversitesi,
Mühendislik Fakültesi, Gıda
Mühendisliği Bölümü

²Tarım ve Köyişleri
Bakanlığı, II Kontrol
Laboratuvar Müdürlüğü

2. BİTKİ STEROL ve STANOLLERİ NEDİR?

Bitki sterollerini (fitosteroller) triterpen familyasındadırlar. Triterpenler 100 farklı fitosterol ve 4000 den fazla diğeri tip triterpenleri içerir. Triterpenler bitki hücre zarının önemli yapısal bileşenleridir. Kimyasal olarak fitosteroller kolesterolle aynı temel yapıya sahiptir. Fitosteroller ise fitosterollerin dış alt gruplarıdır yani çift bağ içermezler. Fitosteroller kimyasal hidrojenizasyonla fitosteranollere (kampesterol/kampestanol; sitosterol/sitostanol gibi) dönüşürler. Doğal olarak bazı bitki gruplarında iz miktarda bulunurlar. Yalnızca bazı tahıl türlerinin dokularında yüksek seviyededirler. β -sitosterol, kampesterol ve stigmasterol bitki sterollerinin çoğunluğunu oluştururlar, bunların yapıları kolesterole çok benzer. Brassikasterol ise *Brassicaceae* türlerinde (ve aynı zamanda *Cruciferae* familyasında) daha fazla bulunur ve genellikle toplam sterollerin %10'undan daha az oranında kabak, brokoli ve kanola gibi bitkilerde bulunur. Yenilebilir yağlar saflaştırılmaya çalışıldıklarında bitki sterollerini kısmen bazı tokoferollerle birlikte ayrılırlar. 1 ton bitki sterolü için 2500 ton bitkisel yağa gereksinim olduğu tahmin edilmektedir. Bitki stanolleri de bitki sterollerinin hidrojenizasyonu ile elde edilirler. Bir başka bitki sterol kaynağı keresteden kağıt üretimi sırasında ortaya çıkar ve yaklaşık 2500 ton çam ağacından 1 ton bitki sterolü elde edilir. Uzun zincirli yağlar daima bitki stanolünü (öncelikle sitostanol) bitkisel yağlardan daha çok içerir

(Nes 1987; Heinemann *et al* 1991; Kris-Etherton *et al* 2001; Moreau *et al* 2002; Anonymous 2003).

Bazı bitkilerde ve bitkisel yağlarda yüksek miktarda fitosterol varken (%1'den fazla), bunun miktarı meyve ve sebzelerde oldukça azdır (%0,05'ten az). Çizelgede bazı gıdaların ve bitkisel yağların sterol içerikleri görülmektedir (Anonymous, 1999).

3. BİTKİSEL YAĞLAR ve STEROLLER

Steroller bitkisel yağların karakteristik özelliklerini verirler. Örneğin, kolza tohumu önemli miktarda brassikasterol içerirken (100-1100 mg/kg), zeytin yağı yüksek miktarda β -sitosterol (683-2610 mg/kg) ve Δ^5 avenasterol (34-266 mg/kg); aspir ve ayçiçek tohum yağları da yüksek düzeylerde Δ^7 stigmastanol (300-500 ve 150-500 mg/kg) içerir. Bundan dolayı yağlarda fitosteroller ve diğeri sabunlaşmayan bileşenler karışık yağların değerlendirilmesinde marker olarak kullanılır. Yağların botanik orijinleri ve dolayısıyla da bitkisel yağlar arasında karıştırma/bulaşı durumları tespit edilebilir. Bazı bitkisel yağlarla diğeri daha ucuz yağların karıştırılmasında sterollerin hemen hemen kesin ayrıcı sonuç verdiği değişik çalışmalarla doğrulanmaktadır. Örneğin %5'ten fazla kolza tohumu yağı, ayçiçeği ve yer fıstığı yağına eklendiğinde brassikasterol tesbiti yapılarak karıştırma

saptanabilmektedir. Kolza tohumu yağı brassikasterolü 100 mg/kg'dan çok içermektedir. Eklene yağlarda ise bu sterol 0,2 mg/kg'dan az miktarlardadır. Brassikasterol aynı zamanda soya yağına keten tohumu yağı karıştırıldığında da ayırım için yararlıdır. Aspir-ayçiçek karışımında ise ayçiçeğindeki yüksek monometilsterol içeriği saflığın belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ayçiçeği ve aspir yağlarındaki yüksek Δ^7 stigmastanol (%16-23 aspir yağı ve %14-22 ayçiçek yağı için) içeriği ise diğeri bitkisel yağlarla (mısır,zeytinyağı, kanola vb...) karışımın belirlenmesine yardımcı olur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hindistan cevizi, kanola, kakao, mısır, pamuk tohumu, susam, soya, ayçiçeği, keten tohumu, zeytin, palm, yer fıstığı, pirinç kepeği ve aspir yağlarında kampesterol miktarı %2.6-38.6 düzeyinde ve sitosterol %40,2-92,3 düzeyinde bulunmuştur. Bunları stigmasterol ve Δ^5 -avenasterol takip etmiştir. Δ^5 -avenasterol için bu oran %0.31-1,53 arasındadır. Gerçekte yalnızca hindistan cevizi yağında, Δ^5 -avenasterolün oranı daha yüksek çıkmaktadır (%1.5-18.6). Balkabağı tohumu yağında bu oran alışılmadık şekilde değişmektedir. Burada stigmastatrienol %29, spinasterol %27 ve stigmastadienol %27 oranında bulunmaktadır (Weihrauch and Gardner 1978; Normen *et al.* 1999; Ham *et al.* 2000).

4. BİTKİ STEROLLERİNİN KOLESTEROL DÜŞÜRÜCÜ ETKİLERİ

Bitki sterollerinin plazma kolesterolünü düşürücü özellikleri 1950'lerden beri bilinmektedir (Pollack 1953; Gould *et al* 1995). Bitki sterollerinin kolesterol azaltıcı potansiyelleri hakkında yapılan ilk çalışmalarda günlük 25 g sterol katı (kristal) formda tüketilmiştir. Bununla birlikte daha sonraki yıllarda sterollerin yağlarda çözünen formlarının kan kolesterol seviyesini azaltmada kristal formundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Serbest sterollerini yenilebilir yağlara dahil etmek zordur. Çünkü bunlar çözülmezler. Sterol esterleri ise yağlarda daha fazla çözülebilirler (Moreau *et al.* 2002). Batı ülkelerinde ortalama bir diyet 160-300 mg/gün sitosterol ve kampesterol ile 20-50 mg/gün sitostanol içerir. Geleneksel asya diyeti ise 350-400 mg ve sıkı bir vejeteryan diyeti ise 600-800 mg/gün bitki sterolü içerir (Akihisa *et al.* 2000). Bitki stanolleri bitki sterollerini ile karşılaştırıldıklarında doğada daha az bulunurlar. Sonuçta normal bir diyet daha az stanol içerir. Fitosterollerin plazma kolesterolü düşürücü etkilerinin yanı sıra yangılanma önleyici, antibakterial, antifungal, antiülser ve antitümör etkileri de bilinmektedir (Akihisa *et al.* 2000). Sayılan bu nedenlerden dolayı özellikle son yıllarda serum kolesterol seviyesini düşürücü bitki sterollerini üzerinde daha fazla durulmaya başlanmış ve bu maddelerin varlığının ve düzeyinin analitik metotlarla saptanması üzerine yapılan araştırmaların sayısında büyük oranda artış olmuştur. Yüksek dozdaki (25 g/gün) sterol

uygulamalarının kan kolesterolü düşürücü etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiştir. 1800'ü aşkın insan üzerindeki yapılan çalışmalar 1950'lerden beri devam etmektedir (Pollack and Kritchevski 1981). 1950'lerden 1980'lere kadar yüksek sitosterollü preparatlar ABD'de yüksek kolesterol tedavisi için pazarlanmaktadır ve bunların ters bir etkisi bildirilmemiştir (Kris-Etherton *et al.* 2001). Bitki sterollerini ve stanollerini ilave edilmiş margarinler son zamanlarda marketlerde görülmeye başlanmıştır. Günlük 20g (%8-10 oranında bitki sterolu içeren) margarin tüketimi, serum kolesterolü ve LDL kolesterolü %8-13 oranında düşürmektedir (Weststrate *et al.* 1999). Bu tüketim günlük 1,6-2 g bitki sterolüne eşdeğerdir. Bitki stanollerinde ise günlük 24g margarin (2-3g bitki stanol esteri içeren) tüketilerek total serum kolesterolü ve LDL kolesterolü %6,4-10,1 oranında azalmıştır (Nguyen *et al.* 1999). Toplam ve LDL kolesterolün azalışı doz artışına bağlıdır ve bitki sterol esterlerinin 1,6 g/gün seviyesinde artışında gözlemlenmiştir. Bununla birlikte dozun 2,4g dan 3,2g'a artışı klinik olarak önemli bir ek fayda yaratmamıştır (Weststrate and Meijer 1998). Bitki sterollerinin ve stanollerinin plazma kolesterol ve LDL kolesterolünü düşürücü eşit etkisi görülmüştür (Hepburn *et al.* 1999). Kolesterol düşürücü bu etki ile ilgili iki muhtemel mekanizma vardır. (Heinemann *et al.* 1991) Bunlar:

(1) Kolesterolün çökmesi ve bitki sterol ve stanollerini:

Bağırsaktaki kolesterol, yağların içinde çözelti halinde bulunur. Kolesterol ancak çözülebilir formda ise bağırsaktan emilebilir. Çözeltideki sterollerin konsantrasyonu arttıkça benzer bileşikler çöklerler. Bu mekanizma muhtemelen yapıları benzeyen kolesterol ve bitki sterol ve stanollerini ile karşılıklı olarak meydana gelmektedir. Bu sebepten bitki sterol ve stanollerinin miktarının artması kolesterole daha düşük çözünürlük sağlar ve daha büyük miktarda kolesterol çökler. Böylece çökmüş durumdaki kristal haldeki kolesterol emilemez.

(2) Barsaktaki karışık bileşiklerin rekabeti:

Karışık bileşikler; safra tuzları, fosfolipidler, tri, di ve mono gliseridler, yağ asitleri, serbest kolesterol ve yağda çözünür kolesterolden oluşur. Bitki sterollerini ve benzer yapıdaki kolesteroller gibi maddeler barsaktan emilmek için kendi aralarında rekabete girerler. Bu yüzden bitki sterol ve stanol miktarlarının artması sonucu daha az kolesterol karışımının içerisinde yer alır ve böylece kolesterolün bağırsaktan emilimi azalır.

İnsanlar günlük diyetle bitki sterol ve stanollerini almalarına rağmen bunun miktarı kan kolesterolünü yeterince düşürücü düzeyde değildir. Bu faydayı sağlamak için günde yaklaşık 1 gram sterol tüketmeleri gerekmektedir (Hendricks *et al.* 1999). Sterollerin kan kolesterolünü düşürücü etkileri geniş klinik deneylerle 1800'den fazla insan üze-

rinde günlük 25g gibi çok yüksek bir dozla 3 yıl süresince denenmiştir. On yıl boyunca bu hastaların klinik yeterli testleri gözlemlenmiş ve ters bir etki görülmemiştir. Buna ek olarak bitki sterol ve stanollerinin her ikisi de toksikolojik değerlendirmeye alınmıştır. Emilim, dağılım, metabolizma ve boşaltım çalışmaları sterollerin bağırsakta oldukça zayıf emildiğini (%1-10) ve emilen bu kısmın da safradan boşaltılarak hızlı bir şekilde atıldığını göstermiştir (Turnbull *et al.* 1999, Whittaker *et al.* 1999, Sanders *et al.* 2000).

Çizelge: Bazı gıdaların ve bitkisel yağların sterol içerikleri (Anonymous 1999)

GIDA	FİTOSTEROL MİKTARI (mg/100 g)
Patates	5
Domates	7
Armut	8
Mercimek	10
Havuç	12
Elma	12
Soğan	15
Muz	16
İncir	31
Kuru fasulye	127
Soya fasulyesi	161
Pekan cevizi	108
Badem	143
Kaju (mahun cevizi)	158
Yer fıstığı yağı	207
Yer fıstığı	220
Ayçiçeği	349
Ayçiçeği yağı	60
Zeytin yağı	221
Soya yağı	250
Pamuk tohumu yağı	324
Aspir	444
Susam	714
Susam yağı	865
Mısır yağı	968
Pirinç kepeği yağı	1190

KAYNAKLAR

- Akihisa T, Yasukawa K, Yamaura M, Ukiya M, Kimura Y, Shimuzu N and Arai K, 2000. Triterpene alcohol and sterol ferrulates from rice bran and their anti-inflammatory effect *J Agric Food Chem* 48, 2313-2319.
- Anonymous 1999 United States Department of Agriculture Food Composition website <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/data/SR13/sr13.html>, release no 13
- Anonymous 2003. www.lfst.org/hootop29.htm
- Gould AL, Rossow JE, Santanello NC, Heyse JF and Furberg CD, 1995. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 91, 2274-2282.
- Gylling, H and Miettinen TA, 2000. Plant sterols in nutrition. *Scand J Nutr* 44, 155-157
- Ham B, Butler B and Thionville P, 2000. Evaluating the isolation and quantification of sterols in seed oils by solid-phase extraction and capillary gas-liquid chromatography' *LC-GC* 18, 1174-1181.
- Hepburn PA, Homer SA and Smith M, 1999. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 2: Subchronic 90-day oral toxicity on phytosterol-esters-a novel functional food. *Food Chem Toxicol* 37, 521-532.
- Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B and von Bergmann K, 1991. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 40, 59-63.
- Hendriks H, Weststrate JA, van Vliet T. and Meijer GM, 1999. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 53, 319-327.
- Kris-Etherton, PM, Yu-Poth S, Sabate J, Ratcliffe HE, Zhao G and Etherton TD, 1999. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 70, 1009-1015.
- Kris-Etherton, PM, Zhao G, Binkowski AE, Coval SM and Etherton TD, 2001. The effect of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 59, 103-111.
- Moreau RA, Whitaker BD, and Hicks KB, 2002, Phytosterols, phytostanols and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 41, 457-500.
- Nes WR, 1987. Multiple roles for plant sterols. In "The metabolism, structure and functions of plant lipids, Stumpf et. al., Eds". Plenum Press, NY, pp 3-9.
- Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K and Croghan IT, 1999. Cholesterol lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomised controlled trial. *Mayo Clin Proc* 74, 1198-1206.
- Normen L, Johnsson M, Andersson H, van Gameren Y and Dutta P, 1999. Plant sterols in vegetables and fruits commonly consumed in Sweden. *Eur J Nutr* 38, 84-89.
- Pollack OJ, 1953. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 7, 702-706.
- Pollack OJ and Kritchevsky D, 1981. Sitosterol. Monographs on atherosclerosis. Basel: S. Karger
- Sanders DJ, Minter HJ, Howes D and Hepburn PA, 2000. The safety of phytosterol-esters Part 6.
- The comparative absorption and tissue distribution of phytosterols in the rat. *Food Chem Toxicol* 38, 485-491.
- Turnbull D, Whittaker MH, Frankos VH and Jonker D, 1999. 13 week oral toxicity study with stanol esters in rats. *Regulat Toxicol Pharmacol* 29, 216-226.
- Weihrauch JL and Gardner JM, 1978. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc* 73, 39-47.
- Weststrate JA, Ayesh R, Bauer-Plank C and Drewitt PN, 1999. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 4: Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. *Food Chem Toxicol* 37, 1063-1071.
- Weststrate JA and Meijer GW, 1998. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 52, 334-343.
- Whittaker MH, Frankos VH, Wolterbeek APM and Waalkens-Berendsen, DH, 1999. Two reproductive toxicity study of plant stanol esters in rats. *Regulat Toxicol Pharmacol* 29, 196-204. ■