

Deri Yaşlanmasında Beslenmenin Yeri

Importance of Nutrition in Skin Aging

Dr. Ümit TÜRSEN^a

^aDermatoloji ABD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
MERSİN

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ümit TÜRSEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji ABD, MERSİN
utursen@mersin.edu.tr

ÖZET Deri yaşlanmasında reaktif oksijen ürünlerinin önemli rolü olduğunun kanıtları giderek artmaktadır. Vücudun en dış katmanı olan deri özellikle UV ışını gibi değişik ekzojen oksidatif stres kaynaklarına maruz kalmaktadır. Bu yüzden meyve ve sebze içeriklerinde olan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların alımını arttırmak mantıklı gibi görülmektedir. Gerçekten de değişik in vitro ve hayvan çalışmalarında özellikle vitamin C, E, eser elementler ve mineraller gibi mikro besin maddelerinin oksidatif strese karşı koruyucu etkileri tanımlanmıştır. Hastalar yaşlanmayı önlemek için çoğunlukla tezgah üstü ürünleri almaktadır. Bunlardan en popüler olanlar vitamin, mineral ve botanik ekstraktlarıdır. Antiaging etkide önerilen mekanizmaları antioksidan özellikleriyle kollajen sentezini uyarıp, parçalanmasını önlemektir. Bununla birlikte bu ürünlerin kontrollü uzun dönem çalışmalarla yaşlanmayı engelleme üzerine etkinliği hala kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bu derlemede son yayınlar çerçevesinde yaşlanma tedavisindeki bu bileşikler ve beslenme yöntemleri gözden geçirilmiştir..

Anahtar Kelimeler: Deri, yaşlanma, beslenme

ABSTRACT There is increasing evidence that reactive oxygen species play a pivotal role in the process of skin ageing. The skin, as the outermost barrier of the body, is exposed to various exogenous sources of oxidative stress, in particular UV-irradiation. It therefore seems reasonable to try to increase levels of protective low molecular weight antioxidants through a diet rich in fruits and vegetables. Indeed, various in vitro and animal studies have proved that micronutrient, especially vitamins C and E, trace elements, and minerals exert protective effects against oxidative stress. To reduce the signs of aging, patients often seek over-the-counter antiaging products. Some of the most popular ingredients used in these products are vitamins, minerals and botanical extracts. Proposed mechanisms for antiaging effects on the skin range from antioxidant properties to improved collagen synthesis or protection from collagen breakdown. However, controlled longterm studies on the efficacy of these products in the prevention or treatment of skin ageing in humans are still lacking. In this presentation, recent published studies on the most common of these ingredients and nutrition methods for the treatment of aging skin are reviewed.?

Key Words: Skin, aging, nutrition

Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2008, 1:40-57

Inflamasyon ve sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin birikiminin insan derisindeki intrinsik yaşlanma ve fotoyaşlanmada önemli rol oynadığı in vivo olarak gösterilmiştir. Güneş gibi UV maruziyeti, sigara içmek, çevre kirliliği gibi çevresel faktörler ve doğal yaşlanma süreci serbest oksijen radikalleri oluşumuna katkıda bulunup derideki inflamatuvar süreci etkilemektedir. Elastaz ve katepsin G gibi nötrofillerden salınan proteazlar,

inflamasyonu ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonunu daha da artırır. Değişik matriks de-
garde eden MMP'lar nonfonksiyonel matriks kom-
ponentlerinin birikimine yol açar.¹

UV tarafından başlatılan ve fotohasara yol
açan reaksiyon kaskadını engellemek için deriye
UV penetrasyonunu fiziksel ve kimyasal güneş ko-
ruyucularla engellemek, siklooksijenaz inhibitör-
leri, sitokin oluşum inhibitörleri gibi
antiinflamatuvar bileşiklerle inflamasyonu önle-
mek ve azaltmak, antioksidanlarla reaktif oksijen
radikallerinin temizlenmesi ve giderilmesi, nötro-
fil elastaz aktivitesinin inhibisyonu ile ekstraselü-
ler matriks hasarı ve MMP aktivasyonunun
önlenmesi gibi stratejiler uygulanabilir. Eser ele-
mentler, vitaminler ve mineraller gibi mikro bes-
lenme ajanlarının, vücudun savunma
mekanizmalarının aktivasyonunda rol oynadığı
bazı çalışmalarla gösterilmiştir fakat prematür,
prematür deri yaşlanmasını engellediklerine dair
klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Deneysel ça-
lışmalarda ise bazı seçilmiş mikro besin maddele-
rinin deri yaşlanmasında etkili olabilecekleri
gösterilmiştir. Bazı besin maddeleri prematür deri
yaşlanmasında fotohasar ve eksternal stresi engel-
leyecek antioksidan özelliklere sahip oldukları
gösterilmiştir.²

Deri yaşlanmasını engellemek için beslenme
alışkanlığının değiştirilmesi ve takviye besin alımı-
gibi değişik yaklaşımlar uygulanabilmektedir. Bun-
lar;

1. Antioksidan vitamin, mineral, bitkiler, ve
bitkisel ekstratlar
2. Poliansatüre yağ asitleri
3. Hormonlar
4. Diet uygulamaları

■ ANTIOKSİDAN VİTAMİN, MİNERAL BİTKİ VE BİTKİSEL EKSTRELER

Deri yaşlanması teorileri içerisinde üzerinde en faz-
la durulan teori serbest radikal oluşumdur. Bu te-
oride serbest radikallerin, lipid peroksidasyonu,
DNA hasarı ve inflamasyona neden olup yaşlan-
maya neden olduğu düşünülmektedir. Antioksi-
danlar serbest radikalleri azaltarak bu olayları

önleyebilirler. Bu mekanizmayla antioksidanların
antiinflamatuvar, antiaging, ve antikarsinojenik et-
kileri vardır. Yaşlanmayla enzimatik ve nonenzi-
matik antioksidanlar azalmaktadır. Antioksidanlar
oral yoldan vücudun kendi antioksidan mekaniz-
masına destek şeklinde verilebilir.¹⁻³ Meyve, bitki,
yeşil çay ve şarap gibi yiyeceklerde bulunabilen fla-
venoid gibi maddeler de antioksidan etkinliği arttırır.
Bitki orjinli bazı polifenolik antioksidanların
fotohasarı ve deri inflamasyonunu önlediği göste-
rilmiştir. Bu polifenoller yeşil çay, üzüm çekirdeği,
nar gibi birçok bitkilerden elde edilebilir. Tüm ça-
lışmalar oral antioksidan alımının inflamatuvar ya-
nıtı azaltmada önemli rolü olabileceğini
düşündürmektedir.¹ İlave düşük molekül ağırlıklı
antioksidanların (tokoferol ve askorbat) yaşlı birey-
lere verilmesinin tiyobarbitürik asit metoduyla li-
pid peroksidasyon ürünlerinde azalmaya yol açtığı
gösterilmiştir. Değişik çalışmalarda 60 yaş üzeri bi-
reylerde antioksidanların (tokoferol, askorbat ve β-
karoten) yalnız veya vitaminlerle (vitamin A, B, D)
ve eser elementlerle birlikte verilmesinin immun
sisteme faydalı etkileri olacağı göstermiştir. Altmış
yaş üzerinde bireylere 30 gün boyunca 800 mg/gün
vitamin E verilmesinin gecikmiş tip hipersensitivite-
de artışa yol açtığı gösterilmiştir.⁴

I- VİTAMİN ANTIOKSİDANLAR

1- E VİTAMİNİ

E vitamininin, esterleşmiş formu antiinflamatuvar
özelliklere sahip iken, esterleşmemiş aktif formu
olan α-tokoferol membran koruyucu etkisiyle ser-
best oksijen radikalleri oluşumunu inhibe edip, li-
pid peroksidasyonunu önleyici özelliklere sahiptir.⁵
Havuç, domates ve taze meyveler E vitamininden
zengindir. Sebze yağları ve kuruyemişler yüksek
vitamin E seviyeleri içermektedir. Amerika halkın-
da majör vitamin E kaynakları ise katı ve sıvı yağ-
lar, sebzeler, et, balık ve kümes hayvanlarıdır.
Buğday tohumu yağı, ayçiçeği yağı, papağan yemi
yağı, kanola yağı ve zeytinyağı en çok α-tokoferol
formunda vitamin E içerirken, mısır yağı, soya ya-
ğı, susam yağı ve ceviz yağı γ-tokoferol formunda
vitamin E içermektedir. Günlük α-tokoferol alımı
15 mg/gün olarak önerilmekle birlikte Amerika ve
Batı ülkelerinde ortalama 10 mg/gün dozda alın-

maktadır. Yaşlılıkta bu alım daha da düşmektedir.⁶

Vitamin E yağda çözünen en güçlü antioksidan olup alımının azalmasıyla, B lenfositlerden antikor yapımı, T lenfosit proliferasyonunda azalma ve enfeksiyon artışı gibi immun sistem bozuklukları gözlenir. Vitamin E alımıyla deri testlerine yarıda olduğu ve melanoma oluşumuna karşı da koruyucu olduğu gösterilmiştir. Yaşlılarda vitamin E takviyesinin immun fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Vitamin E takviyesi sonrası 25 µmol/L serum seviyesini geçince gecikmiş tipte hipersensitivite yanıtının doz bağımlı arttırdığı gösterilmiştir. Yaşlı bireylerin yüksek vitamin E seviyesi varsa hepatit aşısına daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Hücresel ve moleküler çalışmalar gösterdiği vitamin E'nin immunregülatör aktivitesinin indirekt olarak supresif faktörlerden prostoglandin sentezini azaltarak, direkt olarak da hücre bölünme kapasitesini arttırıp, naive T hücrelerinden IL-2 üretim kapasitesini arttırarak gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca T hücre aktivasyonunda membranla ilişkili olan, erken dönem T hücre aktivasyonunu da etkileyebileceği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında vitamin E takviyesinin enfeksiyonlara karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir. Yaşlılarda vitamin E takviyesinin influenza enfeksiyonuna direnci arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle yaşlı bireylerde soğuk algınlığı ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonu riskinin vitamin E takviyesiyle azaldığı gösterilmiştir.⁷

Oksidatif hasar, fotohasar ve fotokarsinogenezde önemli rol oynadığından potent antioksidan olan vitamin E'nin etkili olabileceği mantıklı görülmektedir. Bununla birlikte 6 ay boyunca yüksek doz vitamin E kullananlarda güneş yanığına karşı koruyucu etki gösterilememiştir. Benzer şekilde yüksek doz beta-karoten (180 mg/gün) kullananlarda 10 hafta sonra yalnız minimal eritem dozunda hafif artış dışında bir bulgu saptanmamıştır. Bu iki ajanın kombinasyonunda ise SPF-3 güneşten koruyucu kremden yetersiz koruma sağladığı gösterilmiştir. Oral vitamin E takviyesinin klinik ve histolojik olarak belirgin foto-koruyucu etkisi gösterilememiştir. Belki de vitamin E'nin epidermal birikimi oral alımdan sonra yeterli olmayabilir. Bu-

nunla birlikte vitamin C'nin α-tokoferole sinerjistik etkiyle yanık hücrelerini in vivo insan derisinde baskıladığı gösterilmiştir. Vitamin C ve α-tokoferol kombinasyonundan sonra UV-ilişkili eritem yanıtının doz bağımlı olarak düşerek, minimal eritem dozunun arttığı belirgin olarak gösterilmiştir.⁸

Thiele ve ark.nın en son çalışmasında α-tokoferol'ün epidermisteki major antioksidan olduğu, azalmasının çevresel oksidatif hasar için erken ve hassas bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Ricciarelli ve ark, değişik invitro çalışmalarda α-tokoferol'ün protein kinaz C'yi inhibe ederek yaşlılığa bağlı artmış kollajenaz ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.⁹

Yeterli vitamin E alımının fotoyaşlanmada azalmış durumda olan E vitamininin ek alımıyla çok etkili antioksidan takviye olabileceği gösterilmiştir. Bu yüzden yazarlar sistemik kullanım için yeni vitamin E formülasyonlarının geliştirilmesinin gerekliliğini göstermişlerdir. Vitamin E'nin fotoprotektif ve antikarsinogenik etkileri de vardır. Gerçekte, vitamin E'nin insan derisinde herhangi bir fotokoruma sağlayabilmesi için diğer vitamin C, selenyum, veya tiyoller gibi antioksidanlarla kombinasyonu gerekir ve bunlar tokoferol degradasyonunu önler. Deri kanserini önleyip önlemediği tartışmalıdır. Vitamin E sistemik alındığında çok etkili olup yüksek doz 2 gram/gün gibi günlük E vitamini alımının, güneş yanığı hücreleri oluşumu azaltarak minimal eritem dozunu arttırdığı gösterilmiştir. Vitamin E'nin yaşlanma ve kanser tedavisinde etkinliğini tesbit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.^{8,10}

2- VİTAMİN C

Vitamin C (askorbat) suda eriyebilir vitamin olup, turunçgiller ve sebzelerde bulunur. Bitkisel gıdalar değişen miktarlarda vitamin C içerebilmektedir. Örneğin turpgillerden brokoli askorbik asitle birlikte dehidroaskorbik asitde içerdiğinden yüksek C vitamini içeriğine sahiptir. Sık tüketilen meyvelerden turunçgiller, çilek, ve ahududunun da yüksek seviyede vitamin C içeriği vardır. Aynı meyvenin farklı türleri arasında da vitamin C düzeyi değişmektedir. Brokolinin 50 değişik çeşidi arasında da

vitamin C içeriği 56-120 mg/100 gram taze ağırlık arası, 308 çilek çeşidi arasında da 32-99 mg/100 gram taze ağırlık arası değişebilmektedir. Elmaların 2 çeşidi arası vitamin C içeriği 2 kat kadar olabilmektedir.⁶

Vitamin C, UV'ye bağlı serbest radikalleri giderebildiği ve diğer potent antioksidan olan vitamin E'nin rejenerasyonunu sağladığından yaşlanmayı önleyici olarak ilgi çekmektedir.¹¹ Antioksidan özellikleri yanında immunstimülatör, prostoglandin sentez modülasyonu ve intraselüler siklik nükleotid düzeylerini, sitokin yapımını artırıcı özellikleri de vardır. L-askorbik asit, vitamin C'nin en biyoaktif formu olup deride birçok faydalı etkisi vardır. Vitamin C'nin etkili fizyolojik mekanizmasının kollajen üretiminde artış ve dermal kollajen degradasyonunu sağlayan matriks metalloproteinaz üretiminde azalma ile gösterdiği belirtilmiştir. Kültüre insan derisi fibroblastlarında tip 1 ve 3 prokollajen mRNA'sını artırır. Diğer bir çalışmada askorbik asidin kollajen matrikste kollajen sentezini uyardığı gösterilmiştir. Elektron vericisi olarak, L-askorbik asit antioksidan özelliğindedir. Üstelik, antioksidan askorbik asidin, UVB bağlı serbest radikal oluşumunu nötralize eden vitamin E gibi fotoprotektif rolü de vardır.⁹ Günlük 3 gram alımının minimal eritem dozunu arttırıp güneş yanığı hücrelerini oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Vitamin C alımının deri testlerine yanıtı arttırdığı, ayrıca melanoma ve diğer deri kanserlerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, vitamin C'nin deri sağlığının idamesindeki değişik rollerinden dolayı kutanöz yaşlanmada önemli bir medyatör olduğunu göstermektedir.⁴

Beslenmede vitamin C ve E'nin birlikte diyetle eklenmesi, in vivo antioksidan korunma için esas teşkil etmektedir. Vitamin C ve E'nin birlikte kullanımı, reaktif oksijen ürünlerine karşı koruyucu olarak oksidasyona maruz kalabilen poliansatüre yağ asidi içeren özellikle mitokondriyal membranların hasarını önleyebilmektedir. Oksijen stresinin yol açtığı mitokondriyel hasar ve apoptosisi, yalnız vitamin E kullanmaktan çok vitamin C ile birlikte alımının daha etkili önleyebildiği gösterilmiştir. Bu iki antioksidan besin maddesi, diğer fizyolojik antioksidan olan glutatyona da yardım edip, fazla sü-

peroksit ve nitrik oksit oluşuma karşı mitokondriyal koruyucudur. Bu iki antioksidandan zengin meyve ve sebzelerle beslenenlerin kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bu riske sahip hastaların takviye vitamin C ve E kullanması önerilmektedir. Bu vitaminlerin serbest radikal oluşumu, LDL oksidasyonu, platelet agregasyonu ve fazla proinflatuvar sitokin oluşumunun engellenerek buna yol açabileceği düşünülmüştür. Yaşlı kadınlarda diyetle vitamin C ve E takviyesinin immun fonksiyonlarda düzelmeyi sağladığı gösterilmiştir.^{9,12} Gelecek çalışmalar kırışıklık, yaşlanma, melazma ve yaşlılık izleri tedavisinde gerçek etkisini değerlendirebilecektir.

3- β -KAROTEN

β -karoten vitamin A prekürsörü olup, potent, lipitte eriyen, reaktif tekli serbest oksijen radikalleri bağlayan antioksidanlardır. Havuç, domates ve taze meyveler β -karotenden zengindir. Vitamin C gibi karotenoidlerin içeriği de meyve ve sebzeler arasında değişmektedir. Lahana karotenoidlerden zengin olup özellikle pro-vitamin A aktivitesine (β -kriptoksantin, α -karoten ve β -karoten) sahiptir. Ispanak, havuç ve domates yüksek karotenoid içeriğine rağmen lahanadan azdır. Total karotenoid içeriği ispanak türleri arasında 1.3 kat kadar değişebilmektedir. Havuçta β -karoten total karotenoidin %45-80'ini oluşturmaktadır. Havuç çeşitlerinden 19'unda β -karoten içeriğinin 2.2 kat değişebileceği ve ortalama miktarının 6300 μ g/100 gram taze ağırlıkta olduğu bulunmuştur. Seçili havuç melezlerinde β -karoten içeriği 20 000 μ g/100 gram taze ağırlıkta'ya kadar çıkarılabilmektedir. Tatlı mısırdada, zeaksantin ve lutein majör karotenoidlerdir. Tatlı ve dişli mısırların 44 çeşidinde total karotenoid içeriğinin 200 kata (0.40-33.1 μ g/100 gram taze ağırlıkta) kadar değişebileceği gösterilmiştir. Zeaksantin varlığı ise 700 kat kadar değişebilirken, lutein içeriği 0-20 μ g/100 gram taze ağırlıkta olarak değişebilmektedir. Diyetle sık alınan önemli karotenoid kaynağı domates özellikle likopen içerir. Domates tiplerine göre de karotenoid içeriği 20 kat kadar değişebilmektedir. Salata domatesi çeşidi en az içerirken, kiraz tipi domates en fazla içermektedir. Salata domatesinin 12 çeşidi arasında total ka-

rotenoid içeriği 1.5 kat değişebilmektedir. Bu 12 çeşidi arasında olgun domatesin karotenoid içeriğinin %75'ini oluşturan likopen içeriği 1.6 kat kadar değişebilmektedir. Diğer baskın karotenoid olan β -karoten ise 2 kat kadar değişebilmekte iken, lutein ise 4 kat değişir.⁶

Beta-karoten lipid peroksidasyonunu engelleyerek UV'nin deride oluşturduğu eritemi azaltır.¹¹ Antioksidan, immunmodülatör ve UV emici özellikleri vardır. Karotenoidlerden β -karoten en çok çalışılmış olmasına karşın, diğer karotenoid olan likopen β -karotenden daha güçlü antioksidandır. Domates püresinin günlük 40 gram alımıyla UV eritem oluşumunu %40 azalttığı gösterilmiştir. β -karotenin melanoma ve diğer deri kanserlerini önleyici etkisi de vardır. Mitojenlere B ve T lenfosit yanıtını artırır. Kanser riskini azaltmak için en az 100 mg/gün β -karoten alınmalıdır. Bunun tersine β -karoten eklenmesinin koruyucu etkisini araştıran 2 geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmada skuamöz ve bazal hücreli kanser gelişiminin 5 yıl boyunca 50 mg/gün beta-karoten kullanımıyla etkilenmediği gösterilmiştir.⁴

Segger ve ark. yaptıkları bir çalışmada vitamin C, E, karotenoidler, selenyum, çinko, aminoasitler, glikozaminoglikanlar, yabanmersini ekstraktları ve pycnogenol içeren (Evelle®) oral besin destek tedavisi alan hastaların 6 hafta sonra deri elastikiyetinde anlamlı düzelme saptamışlardır. Ayrıca deri pürüzlenmesinde 12 hafta sonra %6 olarak anlamlı azalma göstermişlerdir. Bu karışımın deri yaşlanmasında potansiyel düzeltici özellikte olabileceğini düşünmüşlerdir.¹³

4- VİTAMİN A

Karaciğer, yağ, süt, peynir ve yumurta sarısı iyi bir vitamin A kaynağıdır.¹⁴ A vitamini eksikliğinde epitelyal tümör oluşumu artmaktadır. A vitamini kimyasal karsinojenler ve UV ile indüklenen tümörleri inhibe etmektedir. Hücrel diferansiyasyonu düzenler ve eksikliğinde skuamöz metaplazi olur. Vitamin A normal diferansiyasyonu artırıp malign dejenerasyonu önler. Tümöre karşı immun cevabı artırır. Vitamin A ile terapötik etkinliğe ulaşmak için yüksek doz gerekir. Sentetik retinoidler 0.5-1 mg/kg/gün dozlarında kanser oluşumu-

nu önleyebilmektedir. Daha düşük dozlarda ise önleyememektedir. Retinoidler güneşten korumaktan çok karsinojenik yolağı değiştirerek etkin olurlar.⁴ Vitamin A'nın kanser önleyici etkisi 2297 hastayı içeren bir klinik çalışmada incelenmiştir. Ondandan fazla aktinik keratozu ve 3'ten az deri kanseri olan orta derecede yeni deri kanseri gelişimi riski olan hastalara 5 yıl boyunca 25 000 IU vitamin A verilmiş ve belirgin derecede az skuamöz hücreli kanser gelişimi saptanmıştır. Takip eden başka bir çalışmada yüksek riskli 4 veya daha fazla deri kanseri öyküsü olan hastalara 25 000 IU verildiğinde ise faydalı etki gözlenmemiştir. İsoetretinoin ve etretinat gibi A vitamini derivelerinin kemoprotektif etkileri daha yüksek güvenlik profiliyle değerlendirilmiştir. İsoetretinoin ilk değerlendirilen ajan olup, klinik çalışmalarda bazal hücreli kanserlerde %20 yanıt alınırken, tam kür oranı %10 olarak tespit edilmiştir. Skuamöz hücreli kanserlerde yapılan klinik çalışmada ise yaklaşık %40 oranında yanıt alınmıştır. Kseroderma pigmentozumlu hastalarda isoetretinoin kullanımının tümör oluşumunu belirgin azalttığı gösterilmiştir. Kemoprotektif etkisinin isoetretinoin başladıktan 2 ay sonra ortaya çıkıp kesilmesinden sonra 3 ay daha devam ettiği bulunmuştur. Bu hızlı etki başlaması ve sonlanması isoetretinoinin karsinojenik yolağın geç fazında etkili olduğunu düşündürmüştür. Etretinat, bugün için yerini asitretine bırakmış olup, yüksek riskli organ transplantasyon hastalarına kemoprotektif olduğu gösterilmiştir. Vitamin A ve deriveleri deri kanserlerine karşı etkili olduğu bugün için açıkça gösterilmiştir.⁸

5- VİTAMİN B₆ VE DİĞER B GRUBU VİTAMİNLER

B grubu vitamin kaynakları et, ciğer, fasulye, kuruyemişler, buğday, süt, yoğurt, peynir, yeşil sebze ve bazı meyveler, yumurta, balık, ekmek, midye ve baklagillerdir.¹⁴ B₆ vitamini yeterli GSH/GSSG oranının idamesi için temel gerekli olan bir besin takviyesidir. Normal yaşlanma, veya yaşlanmayla ilişkili hastalıklarda glutatyon ve diğer tiyolik bileşiklerin progresif peroksidasyonu için bu oran önemlidir. Bu oranda azalma mitokondride, ekstra-mitokondriyal bölümden daha fazla olmak üzere

oksidatif hasara yol açar. Bu yüzden B₆ vitamini yaşlanma ve yaşlanmayla ilişkili hastalıklara karşı sülfür havuzunun oksidasyon seviyelerinin kontrolü ve mitokondrinin tiyollerden korunmasına yardım ederek biyoenerjetik ve fizyolojik fonksiyonların devamını sağlar. Vitamin B₆ karaciğer ve kalpte oksijen radikali ve lipid peroksidlerinin oluşumunu önleyip, mitokondri fonksiyonlarını sağlayarak, aterosklerozu önlediğinden anahtar bir vitamindir. Vitamin B₆'nın esansiyel antioksidan özelliği böbrekte de gösterilmiş olup eksikliğinin poliansatüre yağ asitlerinde peroksidasyon artışı, vitamin E ve GSH/GSSG oranlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eksikliğinin selenyum gibi antioksidan besin minerallerinin metabolizmasında da bozukluğa yol açabileceği gösterilmiştir. Diğer B grubu vitaminlerden olan vitamin B₂ (riboflavin) glutatyon redüktazın kofaktörü olarak, B₁₂ vitamini metyonin-homosistein metabolik yolağında glutatyon rejenerasyonunda rol alarak, nikotinamid de oksijen stresinde nükleer apoptotik DNA parçalanmasına karşı koruyarak antioksidan özellikler taşımaktadır.¹² Niasin derivativesi olan nikotinamidin çalışmalarda, antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar antiinflamatuvar etkisini lökosit peroksidaz sistemini azaltarak gösterdiğini düşünmüşlerdir. Nikotinamid, koenzimleri olan NAD ve NADP'nin bir kısmını oluşturur. İn vitro çalışmalar nikotinamidin, seramid gibi stratum corneumun majör komponenti olan sfingolipidlerin sentez ve mRNA ekspresyonlarını arttırdıklarını göstermiştir. Nikotinamidin, kültüre keratinositlerle inkübe edildiğinde serbest yağ asitleri, kolesterol, ve seramidleri stratum corneumda arttırdığı gösterilmiştir.¹⁵

6- VİTAMİN K

Karaciğer ve yeşil yapraklı sebzeler önemli vitamin K kaynaklarıdır.¹⁴ Vitamin K₁, fitonadin, multiple pıhtılaşma faktörünün karaciğerde üretimi için gereklidir. Parenteral vitamin K kanama zamanını uzatıp, deride kan ekstrevasiyonunu önlediği için fotoyaşlanmada düzeltici fonksiyonu olabilmektedir.¹¹

7- KOENZİM Q

Mitokondriyal elektron transfer proteini olan koenzim Q'nun antiaging etkileri konusunda yayınlar nadirdir. Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀), ubiquinon olarakta bilinip, endojen hücrel antioksidan olarak tüm dokularda ve deride bulunur. Deride serbest radikalleri azaltarak, vitamin E'yi korur. CoQ₁₀ yağda eriyen bileşik olup enerji üretiminden sorumlu elektron transfer zincirinin bir parçası olarak tüm hücrelerde bulunur. Redükte formu hücre membranları ve serum LDL'lerinde lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi önler. CoQ₁₀ çoğu bitki ve hayvan hücresinde bulunmasına karşın, sığır kalbi, domuz, sardalya, hamsi, uskumru, somon, brokoli, ıspanak ve fındıkta da bol miktarda bulunur.¹⁰ Ubiquinon ekstrinsik ve kronolojik yaşlanmada kullanışlı olabilir. İnsan keratinosit kültürleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, koenzim Q ile muamele edilmesinin UVA'ya bağlı oksidatif hasarı kontrollere göre %60-70 azalttığı gösterilmiştir.⁹ Araştırmacılar kültüre hücrelerde UV ışınına karşı antioksidan olup epidermis ve dermise pentere olabileceğini göstermiştir. İnsan derisinde antioksidan etkinliği konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.^{9,10}

8- VİTAMİN D

Margarin, balık yağı, yumurta sarısı ve günlük tüketilen taze gıdalar UV varlığıyla iyi birer vitamin D kaynağıdır.¹⁴ Vitamin D alımının veya sentezinin artışı PTH seviyelerini azaltarak, dokularda aktif metaboliti olan kalsitriol sentezini arttırıp kanser riski, vasküler sağlık, immun regülasyon ve kemik dansitesi üzerine olumlu etkilerde bulunabilmektedir. Vejeteryan diyet gibi düşük fosfor alımlı diyetler renal kalsitriol sentezini azaltarak PTH seviyelerini arttırıp bunlara ters etkide bulunabilir. Kemik sağlığı için vitamin D kadar fosfor alımı da önemlidir. Kalsiyum alımının artışı PTH ve kalsitriol üretimini baskılayarak kanser, hipertansiyon ve otoimmün hastalık üzerine zararlı etkilerde bulunabilir. Vejeteryan diyet yapanların yüksek doz vitamin D takviyesi yapması önerilerek, bunun sistemik ve otokrin kalsitriol üretimini arttırıp PTH sekresyonunu baskılayıp yaşlanmayı geciktirebileceği düşünülmektedir.¹⁶ Yüksek vita-

min D seviyelerinin yaşlılarda sağlıklı iskelet sistemi, kas gücü ve denge ile ilişkili olarak osteoporozla bağlı kırıkların önleyip, düşük kan basıncı, kanser mortalitesini azaltarak diyabet ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu yüzden yüksek 25-hidroksi vitamin D seviyeleri sağlayan günlük vitamin D takviyesi yapmak yaşlılarda önerilmektedir.¹⁷

II- NONVİTAMİN ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR

1- Lipoik asit: Lipoik asit ve onun redoks derivativesi dihidrolipoik asit, sistemik olarak potent antioksidan etkileriyle faydalı bulunmuştur. Lipoik asidin hidroksi radikalleri, hipokloröz asit, tekli oksijen gibi serbest oksijenleri temizler. Normal gelişim ve metabolizma için görevli regülatuar protein ve genleri etkilediği kanıtlanmıştır.¹¹ Alfa-lipoik asit mitokondride çok hidrofobik komponent olup -S-S grubu içeren heterosiklik halka içerir. Bazı model sistemlerinde alfa lipoik asitin hidroksil ve tekli oksijen gibi radikallerin güçlü nötrale edicisi olduğu gösterilmiştir. Antioksidan etkisi, oksidan bağımlı lizozomal rüptür ve apoptosisi önlemesiyle vitamin C ve E eksikliği olan hayvan modellerinde gösterilmiştir. Yaşlı ratlara verildiğinde beyin dokusu, ve myokardı koruyarak antioksidan destekle dejenerasyonu önleyip hafıza, fiziksel aktivite ve kalp fonksiyonlarında koruyucu etkisi tanımlanmıştır. Hipertansiyon ve insülin direncine karşı koruyucu etkisi de tanımlanmıştır. Diğer tiyolik bileşiklerden tiyazolidin karboksilik asit ve oksotiyazolidin karboksilik asitin mitokondride önemli antioksidan aktiviteleri tanımlanmıştır. Bu 2 antioksidan etkilerini glutatyon ve diğer tiyolik bileşiklerin oksidasyonunda GSSG/GSH oranındaki değişiklikleri düzenleyerek oksijensiz serbest radikal detoksifiye mekanizmaları üzerinden gösterir. Yaşlılıkla ilişkili oksijen stresi bu bileşiklerle, sistein ve glutatyon sentezi uyarımı yoluyla sağlanır. Siklik tiyolik bileşik olan tiyazolidin karboksilik asit antioksidan ve serbest radikallerin toplayıcısı olarak drozofila ve farelerde yaşam süresi ve fizyolojik fonksiyonlarda faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. İnsanlara yaşlanma önleyici ajan olarak dışardan destek şeklinde verilmesi, immun sistemde güçlenmeyle birlikte yaş-

la ilişkili oksijen stresine karşı direnci arttırabilir. İmmun fonksiyonlar için prooksidan ve antioksidan mekanizmalar arası denge gerekli olup GSH merkezi rol oynar. GSH, GSH peroksidazı katalizleyerek peroksitlerin mitokondriyal hasarını azaltıp oksijen stresinin yol açtığı hasarı önler ve belki de bunun sonucunda immun hücrelerin apoptosisini engeller. GSH prekürsörlerinden tiyazolidin karboksilik asitin diyete eklenmesi immun hücre fonksiyonlarına faydalı etkiyle yaşlanmada kullanılabilir. Diğer tiyolik antioksidan oksotiyazolidin karboksilik asitin sistein prekürsörü olarak intrasellüler glutatyon seviyelerini arttırıp GSH sentezinde sistein substratı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca intramitokondriyal ve fare sitozollü timosit havuzunda glutatyon konsantrasyonlarını arttırıp, deksametazona bağlı apoptotik hücre ölümünü önler. Oksijen stresinin patolojik etkilerini önlediği, deneysel serbest radikal oluşturma modeli olan, etanolle beslenen ratların karaciğer hasarı modelini önleyerek gösterilmiştir. İmmun sistem üzerine de faydalı etkisi olan bu bileşik ile yapılan diyet takviyesinin kardiyovasküler koruyucu etkisi de vardır.¹²

2- Glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz: Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksit ve lipoik asit peroksitleri parçalarken, süperoksit dismutaz serbest radikal oluşumunu engelleyen bir enzimdir. Bakır ve selenyum bu etkiyi arttıran antioksidan metallerdir. Sığır karaciğeri, eritrositlerden bakır, çinko ile birlikte elde edilir.^{18,19} Yaşlılık tedavisinde uygulanabilme potansiyelleri vardır.

Fotoprotektif ve antioksidan aktiviteleri olduğu gösterilen diğer bileşikler de vardır. Spermin gibi poliaminler, epidermal antioksidan olup, UVB'ye bağlı oksidatif strese karşı koruyucudur. Metal şelatör olarak görev yaptığı hipotez edilmektedir. Demir gibi transisyon metallerin lipid peroksidasyonu için gereklidir. Diğer demir şelatörü, 2-furildioxi-me'in UVA ve B'ye karşı fotoprotektif etkileri gösterilmiştir. Pineal hormon olan melatoninin, insanlarda UV'ye bağlı eritemi inhibe ettiği gösterilmiştir.¹¹ Randomize kontrollü çift kör bir çalışmada 30 yaşlı bireyde 2 ay boyunca nanokolloidal jel ile birlikte oral antioksidanla zenginleştirilmiş

karışım formülasyonu (melatonin, askorbik asit, tokoferol, alfa-lipoik asit, emblica) günde iki kez uygulanmıştır. Çalışma sonunda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun %30 ve 40 oranında kanda azaldığı topikal ve oral antioksidan bileşik desteği alanlarda gözlenmiştir. Antioksidan tedavisi alanların UVB ışığında in vitro reaktif oksijen üretiminin az olduğu gösterilmiştir. Sonuçta bu bileşiklerin antioksidan özellikleriyle fotokoruyucu olarak fotoyaşlanmada tedavi amacıyla kullanılabilirliği belirtilmiştir.²⁰

Antioksidan kullanımına fazla ilgi ve şevk olmasına karşın, antioksidanların yaşlanmayı azaltıcı ve önlemeyici etkilerini tespit için yapılan klinik çalışmalar çok azdır. Etkinliklerini tespit için yeni klinik çalışmalar yapılmalıdır.

III- Mineraller

Antioksidan enzimlerin düzgün çalışabilmesi için diyetle selenyum, bakır ve çinko alımının düzgün olması gerekmektedir. Ayrıca bu mineraller immun sistem içinde önemlidir.⁴ Et, yumurta, deniz ürünlerinden özellikle midye, baklagiller, tahıllar ve kümes hayvanları çinkodan zengin iken, et, mayalı gıdalar, buğday, kuru fasulye, kurutulmuş meyveler, ve yeşil sebzeler demirden zengindir. Selenyumdan zengin yiyecekler ise deniz ürünleri, karaciğer, böbrek ve diğer etlerdir. Tahıllar ve tohumlarda da selenyum bulunmasına karşın bu bitkinin yetiştiği toprağın selenyum miktarıyla doğrudan ilişkilidir.¹⁴

Selenyum eksikliğinde fagositlerin mikrobiyosidal aktivitesi, B lenfosit antikor yapımında azalma ve T lenfosit fonksiyonlarında bozukluk olur. Selenyum eklenmesinin koruyucu etkisini araştıran geniş, randomize, plasebo kontrollü 1312 hastalık çalışmada skuamöz ve bazal hücreli kanser gelişiminin ortalama 4.5 yıl boyunca 200 mg/gün selenyum kullanımıyla etkilenmediği gösterilmesine karşın, akciğer, kolorektal ve prostat kanseri sıklığında anlamlı azalma gösterilmiştir.⁸ Bazı çalışmalarda selenyumun güneş yanığı ve deri kanseri oluşumunu önlediği gözlenmiştir. Antioksidan özelliğiyle deri kanserlerinde azalma gözlenmiştir. Kanser öyküsü olanlara 200 µgr/gün alınması önerilmektedir.⁴

Çinko eksikliğinde T hücre cevabı ve NK hücre aktivitesi azalmakta olup infeksiyon riski de artar. Bakır eksikliğinde, çinko eksikliği bulguları da olur.⁴ Eser elementler arasında bulunan **bakır** peptitlerin, deri yaşlanmasında etkin olabileceği gösterilmiştir. Prezamid bakır asetatın %5'lik formülasyonlarının retiküler dermiste prokollajen miktarını arttırdığı immunhistolojik olarak gösterilmiş olup sistemik takviyesinin de benzer etkinliği düşünülebilmektedir.²¹

Demir, deri, saç ve tırnak kozmetiklerinde renk verici ajan olarak kullanılabilmesine karşın oksijen metabolizması ve mitokondriyal fonksiyon için esansiyel bir besin içeriği olup, normal deri, sağlıklı saç ve tırnakların büyümesi, fonksiyonel maturasyonu için önemli bir eser metaldir. Metabolizmada ve oksijen radikallerinin temizlenmesinde majör fonksiyonu nedeniyle yara iyileşmesinde önemli rolü olup, deri infeksiyonu gelişimini de önlemektedir. Diyetle demir eksikliği immunolojik fonksiyonları da bozup T lenfosit sayısı ve inflamatuvar hücre göçünü azaltmaktadır.²²

IV- BİTKİLER VE BİTKİSEL EKSTRELER

Redükte glutatyonun yaşla azalması gibi endojen antioksidan seviyelerinde düşüklük, ekzojen antioksidan eklenmesinin UV'ye yanıt olarak veya yaşlanma sürecinde oluşan inflamatuvar yanıtı önleyebileceği düşünülmektedir. Bitki orjinli doğal antioksidan bileşiklerin serbest radikal oluşumunu ve deride fotohasarı önlediği gösterilmiştir. İn vitro modellerde diyetle antioksidan olan quercetin'in yaşla ilişkili glutatyon azalmasını ve oksidatif stresi ters çevirdiği gösterilmiştir. Gerçekte, bitki orjinli bazı polifenolik antioksidanların fotohasarı ve deri inflamasyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu polifenoller yeşil çay, üzüm çekirdeği, nar gibi birçok bitkilerden elde edilebilir.²³ Doğal bitkisel polifenolik antioksidanlar Tablo 1'de gösterilmiştir;¹

Birçok gıdada bulunan flavonoidlerin de antioksidan özellikleri gösterilmiştir. Bunlardan özellikle yeşil çayda UV-B ve A eriteminin doz bağımlı inhibisyonu, ve yanık hücrelerinde histolojik olarak azalma gösterilmiştir.²³ Flavonoid içeren bitkilerden bazıları aşağıda belirtilmiştir;

TABLO 1: Doğal bitkisel polifenolik antioksidanlar.

Bileşik (Sınıfı)	Doğal kaynaklar	Biyolojik aktivitesi ve deride faydası
Kafeik asit, ferulik asit (sinnamik asit deriveleri) Quercetin (flavonoid)	Fesleğen (reyhan), kekik, şeytantsi (çadır uşağı otu), elma, yerfıstığı Soğan, çay, eşekotu	Lipid peroksidasyonuna karşı UV'ye bağlı eritemden korumada etkili fotoprotektif ajan Doğal flavonid olup, güçlü antioksidan, MMP inhibitörü, deri antioksidan sistemini korur, antiinflamatuvarıdır. UV'ye bağlı lipid peroksidasyonundan korur
Apigenin (flavonoid)	Elma, fasulye, soğan, brokoli vb.	UV'ye bağlı karsinogenezi, ornitin dekarboksilaz aktivitesini inhibe eder, antioksidan özellik gösterir. Tümör protektör, fitoöstrojen, UV'ye bağlı hidrojen per
Genistein (isoflavone)	Soya fasulyesi, Lima fasulyesi oksid oluşumundan korur, inflamasyonu azaltır.	UV'ye bağlı tümör indüklenmesinden korur, lipooksijenaz, ornitin dekarboksilaz, ve siklooksijenaz inhibitörü, UV'ye bağlı lipid peroksidasyonundan korur, fitoöstrojen
Resveratrol (fitoaleksin)	Üzüm kabuğu, üzüm çekirdeği, yer fıstığı	Güçlü antioksidan, MMP inhibitörü, lipooksijenaz ve siklooksijenaz inhibitörü
Nordihidroguaiaretik asit	Yeşil meşe yaprakları	UV'ye bağlı eritem inhibisyonu, siklooksijenaz inhibisyonu, ornitin dekarboksilaz inhibisyonu, UVB'ye bağlı NFκB aktivasyonunu inhibe eder, UV'ye bağlı lökosit infiltrasyonunu önler
Karnosik asit, ursolik asit, rosmarinik asit (triterpenoidler) Silymarin (flavonolignan)	Adaçayı, biberiye, Cezayir menekşesi, kekik Taze süt	UV'ye karşı bitkileri korumak için üretilir. Hidrojen per oksid oluşumunu, tümör insidansını azaltır. Ornitin dekarboksilazı ve DNA sentezini inhibe eder. UV'ye bağlı tümör indüksiyonunu önler, antiinflamatuvarıdır.
Epicatechin, epicatechin-3-gallate, epigallocatechin ve epigallocatechin gallate	Tüm çay yaprakları (Carnellia sinesis), özellikle yeşil çay	UV'ye bağlı karsinogenezi önler, UV'den korur, tümör invazyonunu önler, UV ödemi önler, lipid peroksidasyonu, UV'ye bağlı deri yaşlanmasından korur
Prosyandinler, proantosyanidinler, gallotaninler ve ellagotaninler (taninler)	Kırmızı üzüm kabuğu, gözotu	UV'ye karşı bitkileri korumak için üretilir. Hidrojen per oksid oluşumunu, tümör insidansını azaltır. Ornitin dekarboksilazı ve DNA sentezini inhibe eder.
Pycnogenol	Çam ağacı kabuğu (pinus maritime)	UV'ye bağlı tümör indüksiyonunu önler, antiinflamatuvarıdır.

I- Soya: Genistein, soya fasulyesinde bulunan isoflavon olup, tirozin protein kinaz inhibisyonuyla antikanser özellikleri vardır. Wei ve ark., genistein ekstrelerinin antikarsinojenik aktivitede bulunarak DNA'ya bağlanma oluşumunu ve oksidatif olayları inhibe ederek deri kanseri başlama ve ilerlemesini önlediğini göstermişlerdir. Aynı zamanda geisteinin insan derisinde UVB bağlı eritemi inhibe ettiği gösterilmiştir. Soya derivelerinin fotokarsinogenez ve fotoyaşlanmayı önleyebildiği düşünülmüştür.¹⁰ Diğer soya bileşiği, Bowman-Birk proteinaz inhibitörü (BBI), deri fibroblastlarında radyoprotektif etkileri gibi invivo birçok yararı gösterilmiştir. Paine ve ark., BBI ve soya tripsin inhibitörü (STI)'nün UV'ye bağlı pigmentasyonu ön-

lediğini göstermiştir.⁹ Cai ve Wei, dietle genistein takviyesinin SENCAR fare derisinde antioksidan enzim aktivitesini belirgin olarak arttırdığını göstermiştir. İnsan keratinosit hücre dizisi NCTC 2544 genisteinle muamele edilince UV-B bağımlı tirozin kinaz inhibitörü olarak DNA'ya bağlanan STAT-1 aktivitesini önleyerek lipid peroksidasyonunu ve reaktif oksijen ürünleri oluşumunu azaltır. Ayrıca UV-B bağımlı insan derisinin kutanöz proliferasyondan koruma, onarım yapma, oksidatif ve fotodinamik DNA hasarını önleme özellikleri de vardır.²³

Genistein ve daidzein gibi isoflavonları içeren soya fasulyesi ve sütünün protein ekstreleri, en son popüler olan bitkisel ajanlardır. İnsan keratinosit

kültürlerinde hyaluronik asit üretimini arttırmaları ve topikal kılsız farelerde de dermiste hyaluronik asit boyamalarıyla yoğunluk artışının olduğu gösterilmiştir.⁹

Üstelik, soya isoflavonların fitoöstrojen ailesinden olduğu düşünülmekte, son bilgiler östrojen reseptörüne bağlanma kapasitesini işaret etmektedir. Bu bulgular soya proteinlerinin postmenapozal deride östrojen benzeri etkiye neden olabildiğini düşündürmektedir. Zayıf östrojenler olan fitoöstrojenler geleneksel soya fasulyesi, soya sütü ve izole soya proteininde bulunup içecek veya yiyecek olarak tüketilmektedir. Fitoöstrojenler peri ve postmenapozal kadınların diyetine hormon replasman tedavilerine alternatif olarak eklenebilmektedir. Lipid oksidasyonu, arteriyoskleroz ve kanser oluşumunda önemli rolleri olduğundan, antioksidan difenolik bileşikler olan soya izoflavonlarının yaşlılıkta kullanılması mantıklı görünmektedir. Üstelik günlük 168 mg isoflavon kullanımının okside LDL seviyelerinde azalmaya yol açıp kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca 2 yıl boyunca 76 mg isoflavon kullanan postmenapozal kadınlarda osteoporoz ve sıcak basmasını önlediği gösterilmiştir.¹²

Soyanın östrojen benzeri etkisiyle östrojen sensitif tümörü olanlarda uygulanmasının uygun olup olmadığı konusu açık değildir. Soya ve isoflavonlar ümit verici bileşikler olmasına karşın, uygun kullanımının ve insan derisine etkisinin tespiti için daha fazla klinik çalışma yapılmalıdır.¹³

II- Diğer bir flavinoid olan silymarin, devedikeni sütünden derive olup, farelerde UVB'ye bağlı yanık ve apoptotik hücre formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.¹¹

III-Çay: Çay içindeki bileşikler catechinler, theanine, çay polisakkaridleri ve theasaponin olup modern tıp için anlamı geniş şekilde değerlendirilmiştir. Kanseri içeren değişik hastalıkları önlemede potansiyel etkisi gösterilmiştir. Çayın içinde 13'ten fazla etkin madde bulunmaktadır. Çay polifenoller, mineraller (temel olarak selenyum, florin), çay pigmentleri (temel olarak theaflavinler, thearubiginler, β -karoten), çay polisakkaridleri, the-

a saponin, aminoasitler (temel olarak theanin, ve GABA) ve kafeindir. Bunlar arasında çay polifenoller, özellikle epigallocatechin-3-gallate (EGCG) en çok çalışılan maddedir. Çayın biyoaktif etkinliği; antioksidan (temelde catechinler), önemli besinleri sağlaması (Florin, selenyum, β -karoten, ve vitaminler), radyasyona karşı koruma, antimikrobiyal etki ve immün fonksiyonları artırma, hücresel fizyoloji ve metabolizma düzenlenmesi, anti-karsinogenesis, kan basıncı düzenlenmesi, kan şekeri ve yağ seviyelerinin düzenlenmesidir. Bu aktiviteleri arasında serbest radikal temizleyici ve antioksidan etkisi en önemli fonksiyonudur.²⁴

Çay ekstraları: Camellia sinensis bitkisinin yaprakları ve tomurcukları yeşil çay, siyah çay ve oolong çay gibi bitkisel olmayan çayların üretilmesinde kullanılır. Tüm bu çaylar polifenolik bileşikler içerir, önemli antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri vardır. Tüm dünyada sudan sonra en çok tüketilen 2. içecektir.⁹

Yeşil çay (Çin çayı): Flavenoller, flavonoidler ve fenolik asitler içerir. Antiinflamatuvar etkisi olan bu ekstre hyaluronidazı inhibe eder. UV-B'ye karşı bloke edici özelliği vardır. E vitamini ile birlikte kullanılırlar.¹⁸ Çay ekstraları üzerine elimizdeki en iyi bilgi yeşil çaydaki polifenoller hakkındadır. Son zamanlarda, yeşil çayın UVA ışığına karşı fotokoruyucu etkisi olabileceği, ayrıca UV'ye bağlı deri tümörogenezi, kimyasal karsinogenez ve UVA'ya bağlı DNA hasarına karşı belirgin koruyucu olduğu gösterilmiştir.⁹ Yeşil çay yapraklarında doğal olarak bulunan polifenollerin antioksidan özellikleri düşünülerek diete eklenmektedir. Polifenollerin en önemli bileşiği flavanoller olup catechinler olarak bilinir. Bu catechinler, epicatechin (EC), epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) ve en önemlisi de epigallocatechin-3-gallate (EGCG)'tır. Bu bileşikler hücre proliferasyonunda, inflamatuvar yanıta, ve tümör başlatmada önemli biyokimyasal yolları düzenler.¹⁰ Tüm bu polifenoller potent antioksidanlar olup, reaktif oksijen bileşikleri olan, lipid içermeyen radikaller, süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve tekli oksijen bileşiklerinin toplayıcısıdır. EGCG yeşil

çayda en bol bulunan polifenol olup, total polifenol karışımının %40'ını oluşturur. Yeşil çaydan hazırlanmış polifenol bileşiklerinin oral alımının fotokarsinogenezi önlediği laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir. Farelerde uzun süreli yeşil çay polifenolleri ile beslenme, kronik UV ışınlanmasında düşük tümör oluşumuyla ilişkili bulunmuştur. SKH-1 kılsız farelere oral yoldan verildiğinde UV-B ilişkili ödem oluşumunda, epidermiste anitoksidan savunma sisteminde azalma, epidermal ornitin dekarboksilaz ve siklooksijenaz enzim aktivitelerinde değişiklikleri önleyebildiği gösterilmiştir. Oral yeşil çay, siyah çay, kafensiz yeşil ve siyah çay eklenmesinin malign ve nonmalign tümör oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Farelere oral yolla verilen yeşil çay sonrası gelişmiş tümörlerde gerileme de gösterilmiştir. Oral yeşil çay polifenolleri verilen kılsız SKH-1 farelerde UV-B ilişkili artmış epidermal vahşi tip p53, p21 ve apoptotik güneş yanığı hücrelerinin epidermiste azaldığı-1 gösterilmiştir. Lu ve ark. ise oral yeşil çay, siyah çay ve kafeinin tümör altındaki dermal yağ tabakasının artışına yol açtığını göstermişlerdir. Kültüre hücrelerin UV maruziyetinde EGCG ile muamelesinde MMP-2, 9 gibi matriks metalloproteinaz inhibitörleri ve nötrofil elastaz inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Fare derisine kronik UVB maruziyetinde, yeşil çay polifenolleriyle besleme sonrasında MMP inhibisyonu olduğu gösterilmiş olup potent fotoyaşlanma önleyici olarak düşünülmüştür.²³

Yeşil çay ekstrelerindeki fenollerin antioksidan etkilerine karşın, bu bileşiklerin oral takviyesinin deri yaşlanmasına etkisini inceleyen kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Bunlara karşı yeşil çay nisbeten zararsız bir ürün olduğu için ümit verici bir antioksidan ajandır.¹⁰

Siyah Çay: Fare çalışmalarında siyah çayın benzer özellikte olduğu gösterilmiştir. Fare modellerinde siyah çay ekstreleri UVB'ye bağlı epidermal büyüme faktörü reseptörünün tirozin fosforilasyonunu ve p53 onkogen birikimini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁹

Oolong Çayı (Siyah Ejder çayı): Siyah güzel

kokulu bir çaydır. Benzer polifenoller içerir. Anti-inflamatuvar özelliklerinin olduğu düşünülmektedir.⁹

Polifenoller ve diğer çay ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri gösterilip fotoyaşlanmada faydalı olabileceği belirtilmesine rağmen, bu antiinflamatuvar aktivitesinin kırışıklık ve dispigmentasyon gibi fotoyaşlanma bulgularında düzelmeye sağlaması açık değildir.⁹

V-Botanik ekstreleri: Botanik ekstreleri günlük diete şu anda çok sık katılan bileşiklerdir. Değişik botanik ekstreleri mümkün olan aromaterapötik etkileri yüzünden oldukça popüler olmuştur. Son çalışmaların iddiası, bu ekstrelerin antioksidan özellikleri olup değişik çevresel hasarları önleyebilecekleridir.⁹

Ginkgo biloba bitkisi, demans ve hafıza kaybında diete eklemenin sistemik faydası iyi bilinmektedir. Aynı zamanda deride yaşlanmayı önleyici etkisi de düşünülmektedir. Fibroblastların değişik Ginkgo Biloba ekstreleri ve askorbik asit kombinasyonu ile inkube edildiğinde, yalnız askorbik asitle tedaviye oranla daha fazla kollajen ve ekstraselüler fibronektin sentezine yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Ginkgo bitkisi değişik flavonoidler içerip serbest radikal temizleyici özelliği olup siklooksijenaz ve lipoksijenazı inhibe ettiğinden antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Quercetin ve sciadopitysin gibi Ginkgo flavonoidleriyle muamele edilen UVB ile ışınlanmış fibroblast sitotoksiteleri azalmaktadır. Laboratuvar çalışmalarında ginkgo ekstrelerinin lipo-peroksidasyona karşı inhibitör etkileriyle superoksit dismutaz aktivitesi gösterilmiştir.⁹

Üzüm çekirdeği ekstreleri, polifenollerden zengin olup benzer polifenoller çay ekstrelerinde de vardır. Bununla birlikte çoğu polifenol, çay ekstrelerinden farklı olup procyanidinler olarak bilinir. Procyanidinlerin antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri ve yara iyileşmesi üzerinde faydalı etkileri hakkında önemli veriler vardır. Üzüm çekirdeği polifenollerinin vitamin C ve E'ye göre daha güçlü oksijen radikali temizleyici etkileri olabilir. Zhao ve ark., fare modelinde üzüm çe-

kirdeği ekstralarının çay polifenollerine oranla daha az konsantrasyonda epidermal lipid peroksidasyonunu inhibe edebildiklerini göstermişlerdir.⁹

Resveratrol (trans-3,4',5-trihidroksistilben), bir polifenolik fitoaleksinin olup deride, üzüm çekirdeğinde, fındık, ceviz, meyveler ve kırmızı şarapta bulunmaktadır. Resveratrol potent antioksidan, antiinflatuvar ve antiproliferatif özelliktedir. Normal insan keratinositlerinin resveratrol ile muamelesi UV-B bağımlı NF- κ B yolağının aktivasyonunu inhibe eder. Kılız farelere topikal uygulanmasında UV-B bağımlı deri ödemi, hidrojen peroksit oluşumunu ve lökosit infiltrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Resveratrolin, multiple UV-B maruziyetine karşı cki-siklin-cdk ağı ve MAPK yolağı modülasyonu vasıtasıyla koruyucu etkisi vardır. Uzun dönem çalışmalarda, topikal resveratrol uygulamasının deri kanseri insidansını azaltıp, tümörögenезin başlamasını geciktirdiği gösterilmiştir. Kısa dönem çalışmalarda ise UV-B öncesi topikal uygulanmasının UV-B bağımlı hücre proliferasyonu, survivin protein ve mRNA seviyeleri ve survivin fosforilasyonunu inhibe ettiği SKH-1 kılız farelerde gösterilmiştir. Fotoyaşlanmada resveratrolün etkinliği için klinik çalışmalarda ihtiyaç vardır.²³

Hesperitin, asitli meyvelerde bulunan bir flavonon olup antioksidan, kolesterol düşürücü ve antiinflatuvar özellikleri vardır. Nükleer faktör- κ B redoks duyarlı transkripsiyon faktörü olup yaşlanma sürecinde rol almaktadır. Hesperidinle beslenen ratlarda yapılan çalışmada nükleer faktör- κ B aktivasyonu ve gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunu hesperitinin 4 sinyal iletim yolağını baskılayarak sağladığı gösterilmiştir; NIK/IKK, ERK, p38 ve JNK. Ayrıca redoks durumuna faydalı etki olarak Trx/Ref-1 translokasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Hesperitin, potansiyel yaşlanmayı önleyici ajan olarak düşünülmektedir.²⁵

Ginseng, özellikle geleneksel Doğu tıbbında en yaygın kullanılan ajanlardan biridir. Değişik ginseng ekstralarının geniş çapta farmakolojik aktiviteleri olmasına karşın, en iyi bilinen özelliği tümör hücrelerine sitotoksik etkileridir. Ginsengin anti-

oksidan ve antiinflatuvar etkileri üzerine yapılan çalışmalara karşın, fotoyaşlanmış deride etkileri üzerine çalışma bulunmamaktadır. Ginseng, fare derisinde reaktif oksijen bileşiklerini temizleyip, kimyasal tümör promosyonunu inhibe eder.⁹

Biberiye ekstraları, fenolik diterpenler gibi değişik antioksidan bileşikler içerir. Biberiye ekstraları oksidatif hasardan korumada, çay ve üzüm kabuğu ekstralarına göre daha etkilidir. Bu sık kullanılan ev bitkisinin diğer özellikleri antitümör ve antiinflatuvar olmasıdır.⁹

Yabanmersini (blueberry) polifenolleri: Meyve ve sebzelerdeki polifenol bileşiklerinin faydalı etkileri in vitro çalışmalar ve kısa dönem diyet takviyesi ile gösterilmiştir. Maliyet ve süre yüzünden bu çalışmalar özellikle yaşlanmayı önleyip önleyemediği konusunda yetersiz kalmıştır ve hayvanlarda dahi çalışmalar kısıtlı yapılmaktadır. Nematodlardan, Caenorhabditis elegans'ta ile yapılan çalışmada yabanmersini polifenollerinin nematodların yaşam süresi ve yaşlanma belirtileri üzerine etkileri incelenmiştir. Yabanmersini karışım kompleksindeki polifenollerin yaşam süresini arttırıp yaşlanmayı azalttığı gösterilmiştir. Faydasının yalnızca oksidatif strese karşı antioksidan aktivitesine bağlı olmadığı, ayrıca ısı stresi gibi durumlara da direnci arttırdığı gösterilmiştir. Yabanmersini ekstresi 3 majör antioksidan özellikte fraksiyon içermesine karşın, yalnızca zenginleştirilmiş proantosyanidin bileşiklerinin yaşam süresi ve ısı direncini arttırıcı özellikte olduğu gösterilmiştir.²⁶ Yabanmersini gibi birçok taneli meyve ağacı ürünleri ve soğan da fenolik antioksidan içermektedir. Elma, soğan ve çay Batı Avrupa toplumunda sık tüketilen besinlerdir. Bazı taneli meyve ağacı ürünleri yüksek vitamin C içermelerine rağmen, fenolik içerikleri antioksidan kapasiteyle ilişkilidir. Türler arasında da bu içerik değişebilmektedir. Yoğun renkli gıdalardan kuş üzümü, mürver, yabanmersini polifenollerden yüksek antioksidan kapasiteli antosyanin içerir.⁶

Elmaların majör fenolik içerikleride türler arasında 1.6 kat kadar değişebilmektedir. Klorojenik asit elmanın ana fenolik bileşimidir. Elma çe-

şitlerinden 46'sının suyunda fenolik bileşiklerin %80'ini klorojenik asit, epicatechin ve prosyanidin B2'nin oluşturduğu saptanmıştır. Elma türleri arasında klorojenik asit 21-351 mg/L, epicatechin 0-206 mg/l, prosyanidin B2 ise 0-247 mg/L arası değişmektedir. Prosyanidin içeriği kırmızı tatlı türlerde en fazla, altın tatlı türünde ise en az olarak gösterilmiştir. Fenolik antioksidan olan resveratrol ve izomerlerinin antioksidan özelliklerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklar ve kansere karşı koruyucu etkisini gösteren değişik çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan en iyisi üzüm, şarap üzerine yapılmış olup resveratrol hem kırmızı hem de beyaz üzümün özellikle dış kabuğunda bulunmaktadır. Bazı taneli ağaç meyvelerinde ve Amerikan fıstığında da resveratrol bulunmaktadır.⁶

Soğan da yüksek oranda flavonoid antioksidan içermekte olup özellikle bunlardan flavonol quercetin ve glikozidlerini içerir. Soğanların 12 çeşidi arasında ve sarı, kırmızı ve beyaz tipleri arasında total flavonoid içeriği 1.2-980 mg/kg arası değişmektedir. Sarı soğan en fazla içerirken beyaz soğan en düşük oranda içermektedir.⁶

Meyan kökü ekstresi: Saponinler, flavonoidler ve şeker içerir. Antiinflamatuvar etkileri mevcuttur.¹⁸

Aosain: Elastaz inhibitörüdür.¹⁸

Sesamol, antioksidan aktivitesiyle, fare derisinde yapılan çalışmada kronik UV maruziyetindeki lezyon, ülser ve deri bütünlüğündeki değişikliklerle karakterize fotohasarı önlemede etkin olabileceği bulunmuştur.²⁷

Nar, iki tip polifenolik bileşik içermektedir; antosyanidinler (delfinidin, syanidin ve pelargonidin) ve hidrolize edilebilir taninler (punikalın, pedunkulagin, punikalagin, gallanik ve ellagik glukoz esterleri) güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliktedir. Afaq ve ark. yaptıkları çalışmada normal insan keratinositlerinin nar ekstrleriyle muamelesinde UV-B bağımlı ERK1/2, JNK1/2 ve p38 protein fosforilasyonunu doz ve zaman bağımlı olarak inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Ayrıca UVB bağımlı IκBα ve IKKα fosforilasyonunu, ayrıca Ser⁵³⁶'da NF-κβ/p65'nin nükleer translokasyon

ve fosforilasyonunu da doz ve zaman bağımlı olarak inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Sonuç olarak nar ekstrilerinin NF-κβ ve MAPKs yolları modülasyonu ile UVB bağımlı yan etkileri önleyerek moleküler olarak fotokemoprotektif etkide bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca doz bağımlı olarak UV-A ilişkili Tyr⁷⁰⁵, Ser⁴⁷³'te AKT, ERK1/2'de STAT3 fosforilasyonunu da inhibe etmektedir. Nar ekstrileri UV-A ilişkili Bax ve Bad (proapoptotik) protein ekspresyonunda aktivasyon, Bcl-X_L (antiapoptotik) protein ekspresyonunda azalma sağlar. Son olarak kulsız SKH-1 farelerin oral nar ekstresi ile beslenmesiyle UV-B'ye bağlı deri ödemi, hiperplazi, lökosit infiltrasyonu, hidrojen peroksit oluşumu ve DNA hasar ürünleri olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, siklobutan pirimidin dimerleri oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca oral nar ekstresi takviyesi UV-B'ye bağlı PCNA, ODC ve COX-2 protein ekspresyonunda inhibisyon, UV-B bağımlı p21 ve p53 protein ekspresyonunda azalma sağlar.²³

Bitki ekstrileri üzerine şiddetli araştırmaların az olduğu aşikardır. Laboratuvar ve ufak çaplı hayvan çalışmaları, bazı botanik ekstrilerinin ölçülebilir antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri olduğunu gösterir. Birçok vitamin ve antioksidan bileşiklerin tartışılmasına karşın, klinik etkinlik için optimal durum ve konsantrasyonları hala belirlenmemektedir.

Hint safranı (diferulometan), *Curcuma longa* bitkisinden elde edilen ve bitkiye sarı rengini veren kısmı olup kemoprotektif ajan olduğu düşünülmektedir. Hint safranı bazı TPA ile indüklenmiş sinyal iletim yollarını inhibe ederek karsinogenezde inisiyasyon, promosyon ve progresyon safhalarının hepsini inhibe edebilmektedir. Son yapılan faz 1 çalışmada hint safranının yüksek riskli ve premalign lezyonu olan hastalarda etkinliği değerlendirilmiştir. Hint safranı 8000 mg/güne varan nontoksik dozlarda 3 ay kullanımı sonrasında 6 Bowen hastasından 2' sinde histolojik düzelme gözlenmiştir.⁸

Yüksek fenolik içerikli koantioksidan *Curcuma longa* hidroalkolik ekstrilerinin güçlü bir oksijen stresi nötralize edici etki gösterip fare kanında

TABLO 2: Bazı botanik antioksidanların etki mekanizmaları.

Botanik Antioksidanlar	Hedef/mekanizmaları
Yeşil, siyah ve siyah ejder çayı	UVB-ilişkili deri karsinogenezinde inhibisyon UVB-ilişkili eritem, ödem, azalmış antioksidan enzim sistemi, ODC ve COX-2 aktivitesinde inhibisyon UVB-ilişkili epidermiste artan p53 ve p21 (+) hücre sayısında değişiklik Dermal yağ tabakası kalınlığında azalma UVB-ilişkili MMP ekspresyonunda inhibisyon UVB-ilişkili kollajen çapraz bağlanmasında azalma IL-10 ve 12 üretiminde azalma UVB-bağımlı intraselüler hidrojen peroksit salınımı ve MAPKs fosforilasyonu ve NF-κβ yolağı inhibisyonu Mutant p53 (+) plaklarında kaybolma
Nar ekstreleri	UVB-ilişkili MAPKs fosforilasyon ve NF-κβ yolağı aktivasyonunda inhibisyon STAT3, AKT, ve ERK1/2 fosforilasyon inhibisyonu UVB ilişkili ödem, hiperplazi, lökosit infiltrasyonu, hidrojen peroksit oluşumu, DNA hasar oluşumunda inhibisyon UVB ilişkili p53 ve p21 protein ekspresyonunda artış değişikliği
Resveratrol	UVB ilişkili deri inflamasyon ve ödeminde azalma UVB ilişkili NF-κβ aktivasyonunda inhibisyon Cki-siklin-cdk ağında ve MAPKs yolağında düzenleme Tümör riskini azaltıp tümörögenез başlanmasını geciktirir Hücre proliferasyonu ve survivin fosforilasyonunu inhibe eder.
Genistein	UVA ilişkili TPK inhibitörü olarak etki eden STAT1 aktivitesini inhibe eder c-fos ve c-jun ekspresyonunu azaltır Ödem ve kontakt hipersensitiviteyi azaltır Deri karsinogenezini ve yaşlanmasını inhibe eder. ²³

lipid peroksit seviyelerini azaltıp, insan diyetine eklenmesiyle bu peroksitlerde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda curcuma ekstrelerinin deneysel arteriyoskleroz modelinde serum LDL'sine karşı koruyucu antioksidan özelliği olduğu ve kadınlarda okside HDL ve LDL seviyelerini azaltarak hiçbir hepatik veya renal toksisiteye yol açmadığı gösterilmiştir. Böylece kardiyovasküler hastalık riskini de azalttığı gösterilmiştir.¹²

Nitronların da bazı yaşlanmayla ilişkili hastalıklarda potansiyel kullanım alanı bulabileceği öne sürülmüştür. Akut iskemik atak, deneysel işitme kaybı, retinal ışık hasarı, nöroinflamatuvar hastalıklar ve kanser tedavisi bunlardan bazılarıdır. Antiinflamatuvar aktivite sağlayarak sinyal iletim sürecinde down-regülasyona yol açabilecekleri düşünülmektedir. Alfa-fenil-tert-bütül-nitronun yaşam süresini arttırıcı özellikleri değişik çalışmalarda gösterilmiştir.²⁸

Bazı botanik antioksidanların etki mekanizmaları Tablo 2'de özetlenmiştir;

POLİANSATÜRE YAĞ ASİTLERİ

Poliansatüre yağ asitleri LT-B₄, PG-E₂ gibi proinflamatuvar lipid medyatörlerin ve IL-2, IFN-α gibi sitokinlerin sentezini azaltıp antiinflamatuvar etkiyle güneşten koruma sağlar. Poliansatüre yağ asitlerinden zengin balık yağı alımının minimal eritem dozunu arttırarak güneşten koruma sağladığı gösterilmiştir. Bitkisel yağlardan özellikle evening primrose oil, linoleik ve γ-linolenik asit içerir. Diyete eklenmesi lipoksijenaz inhibitörü 15-HETE ve antiinflamatuvar medyatör PG-E₁ seviyelerini arttırır ve bu ürünler LT-B₄ ve PG-E₂ ile kompetitif inhibisyona girip inflamasyonu azaltır. Balık yağı yüksek oranda eikazopentaenoik asit içerir. Eikazopentaenoik asit, 15-Hekzaeikazopentaenoik asit ve LT-B₄'e dönüşerek, araşidonik asit metabolitleri ile kompetitif inhibisyona girip inflamasyonu azaltır. N:3 ve n:6 yağ asidi dengesi önemli olup diyet yağ asitleri inflamasyon medyatörleri, TNF-α ve IL-1 yapımını etkiler. Araşidonik gibi n-6 poliansa-

türe yağ asitleri IL-1 üretimini ve sitokinlere doku yanıtını artırırken, eikozapentaenoik asit ve doko-saheksaenoik asid gibi n-3 poliansatüre yağ asitleri ters etkiye bulunur. Altındaki hücrel mekanizmalar, farklı yağ asitlerinin baskınlığı, membran fosfolipid kompozisyonunu değiştirerek, sitokin reseptör bağlanma değişikliğine ve G proetin aktivasyonuna yol açar. Bazı çalışmalarda n-3 poliunsatüre yağ asidinden zengin balık yağıyla beslenmeyle antiinflamatuvar etki gözlenmiştir. Uskumru, sardalya, somon, ringa gibi yağlı balıklar n-3 yağ asitlerinden zengin oldukları için yaşlanma tedavisinde kullanışlı olabilir. Poliansatüre yağ asitleri UV'nin indüklediği kanser gelişimini azaltırken, ansatüre yağ asiti artışının deri, kolon, ve meme kanseriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Melanomlularda subkutan yağ dokuda poliansatüre yağ asitlerinin fazla olduğu gösterilmiştir.⁴

Oral balık kartilaj polisakkaridlerinin, takviyesinin topikal anti-aging ajanların etkinliğini arttırabileceği ve kombine verilmesi gerektiği de son zamanlarda düşünülmektedir. Balık polisakkaridlerinin oral alımının fotoyaşlanmada (özellikle elastosis ve kırışıklık) ve kronolojik yaşlanmada (özellikle deride incelme) etkili olduğu bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kollajen sentezini uyarıp özellikle prokollajen ve tip 3 kollajen miktarını dermiste arttırdığı düşünülmektedir. Yüksek mukopolisakkarid içeriği dermal temel maddede düzleme sağlayıp derinini mekanik özelliğini ve kalınlığını düzeltmektedir.²⁹

HORMONLAR

Yaşlanmayla birlikte bazı hormonların seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda 30 yaş civarı hormonlar azalmaya başlar ve bunların replasmanı genç görünüme kavuşulabilmektedirler. Antiaging hormonlar arasında östrojen, progesteron, testosteron, tiroid, melantonin ve büyüme hormonu vardır. Hormon replasman tedavisi, hormon seviyesi düşükse önerilmektedir. Uygunsuz hormon tedavisi önerilmemektedir.³⁰

Oral östrojen ve progesteron takviyesinin, deri kalınlığı, kırışıklıkları ve nem düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda saç gibi deri eklerini de etkilemektedir. Deri nemi üzerine etki-

si; derinin su tutma kapasitesi, stratum corneum lipid bariyer özelliği ve dermal glikozaminoglikanlarla (GAG) ilişkilidir. Erken çalışmalarda östrojenlerin dermiste kollajen ve GAG artışı ile deri kırışıklıklarını azalttığı gösterilmiştir. Deri elastitesinde azalma olan menapoz sonrası kadınlarda, östradiol eklenmesiyle elastik liflerde düzleme gözlenmiştir. Bu değişiklikler papiller dermiste elastik liflerde kalınlaşmayı içermektedir. Elastik liflerin daha iyi oryantasyonu ve hafifçe artışı gözlenmiştir. Östrojen; proliferasyon, morfogenez, farklılaşma ve apoptoz gibi farklı hücrel fonksiyonları regüle edebilir.³¹ Progesteronun kadın vücudunda bazı ekstragenital dokularda remodelling etkisi vardır. Bu ilacın primer hedefi ekstraselüler matriks protein remodelingi olup MMP' ları düzenler. Bazı in vitro çalışmalar progesteronun bu enzimlerin aktivite ve ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir.³²

Menapoz ve diyet: Hormon replasman tedavisi sıcak basması, arteriyoskleroz ve deri atrofisi gibi menapoz belirtilerini gidermede en önemli tedavi yöntemi olarak gösterilmesine karşın, bu tedavinin tromboemboli ve meme kanseri riski artışı gibi yan etkileri yüzünden alternatif tedavi yöntemlerine eğilim söz konusudur. Menapoz sonrası kadınlara antioksidan tedavi desteği de bunlardan biridir. Yaşlılıkla ilişkili oksidatif stresin neden olduğu fizyolojik fonksiyon bozuklukları için diyetle seçilmiş besin ağırlığının artırılması kullanışlı olabilir. Fizyolojik sülfür havuzunun progresif oksidasyonu için vitamin B takviyesi GSH/GSSG oranını normale çevirdiğinden faydalı olabilmektedir. Besin destekleri arasında anahtar antioksidanlar olan vitamin C, E ve β-karoten, ayrıca oksijen radikali detoksifiye eden enzimlerden glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin yapısındaki mineraller yer almalıdır. Üstelik diğer lipoik asit gibi antioksidanlar, glutatyon tiyoprolin ve L-2-oksotiyazolidin-4-karboksilik asit prekürsörleri, bunun gibi soya izoflavonları, hintsafranının hidralkolik ekstreleri, ATP sentezi ve hücre fonksiyon kaybıyla birlikte prematür oksidatif hasara karşı mitokondriyal korumayla sonuçlanan antioksidan eksikliğini önleyebilirler. Bu yüzden hormon replasman tedavisi uygulayamayan kadınlar başta olmak üzere menapoz sonrası kadınlar ve

özellikle de günde 5 öğün taze sebze ve meyve tüketemeyen kadınların yüksek oranda oksidatif strese karşı sinerjistik olarak takviye antioksidanları kullanması gereklidir.¹²

Yaşlı Erkeklerde Testosteron Replasmanı: Yaşlanmayla erkeklerde serum serbest testosteron seviyeleri yılda ortalama %1 oranında azalmaktadır. Yaşın 70'e ulaşmasıyla erkeklerin %30'u hipogonadal testosteron seviyelerine ulaşır. Yaşlı erkeklerde testosteron replasmanının endojen testosteron seviyesi 3 ng/ml'nin altına düşünce faydalı olduğu gösterilmiştir. %40'a varan oranlarda deri irritasyonu yapan testosteron plaklarının yerini jel formülasyonları almaktadır. Transdermal jellerin yerini şimdilerde 12 haftada bir intramuskuler uygulanan uzun etkili testosteron undekonat formülasyonları almıştır. Düşük testosteron seviyelerini arttırarak seksüel fonksiyonları, kemik dansitesi ve kas gücünde anlamlı olarak düzelme sağladığı gösterilmiştir. Plasebo kontrollü yapılan çalışmaların en uzununu 3 yıllık olup testosteron düzeyi, prostat büyüklüğü ve PSA seviyeleri takibi de gerekmektedir. Testosteron hormonu sadece testisin üretimiyle ilgili değildiği, birçok yaşlanmayla ilgili dokularda da düzeltici özelliği olmaktadır.³³

KALORİK DİYET KISITLAMASI

Kalorik diet kısıtlamasının yaşlanmada yavaşlama, yaşla ilişkili hastalıkların azalması, kısa yaşam ömürlü türlerde yaşam uzamasıyla ilişkili olduğu sağlam kanıtlarla gösterilmiştir. Ancak bu beslenme müdahalesinin biyolojik mekanizması ve maksimal yaşam süresinin özellikle insanlarda 3 yıldan fazla uzamasının mekanizması bilinmemektedir. Kalorik kısıtlama, yaşa ilişkili biyolojik değişiklikleri düzeltebilir. Örneğin kalorik kısıtlama oksijen radikalleri hasarını azaltır, gen ekspresyonunu değiştirir, ısı şoku gibi streslere karşı direnci arttırır, glukoz yakıtı kullanımını değiştirir ve birçok yaşla ilişkili fizyolojik süreç oranlarını yavaşlatır. Lane ve ark. %30 kalorik kısıtlamayla insan olmayan primatlarda antiaging etkiyi göstermişlerdir. Rhesus maymunlarında kalorik kısıtlamayla seksüel ve iskelet maturasyonunda gecikme, glukoregülasyonda değişiklik ve vücut ısısında azalma gösterilmiştir. Bu bulgular kemirici ve primatlardaki bulgularla uyumaktadır. Vücutta en çok bulunan steroidler

olan dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın yaşlanmaya karşı koruyucu oldukları da gösterilmiştir. Artmış DHEAS düzeylerinin yaşlanmayla ilişkili diyabet, kalp hastalığı ve kanser gibi hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Kemiricilerde yapılan çalışmalarda, bu steroidlerin kullanıldığı hormon tedavilerinin obeziteyi önleme, kolesterol düzeyini düşürme, tümörlere karşı direnci arttırma gibi özellikleri bildirilmiştir. Kalorik kısıtlama yapılan farelerde de artmış DHEA ve DHEAS düzeyleri gösterilmiş olmakla birlikte normal yaşlanmada DHEAS düzeylerinin azalmasından dolayı DHEAS'ın yaşlılığın biyomarkırı olabileceği düşünülmektedir. Rhesus maymunlarında yapılan kalorik kısıtlamada uzun yaşam süresi DHEAS'ın azalmasında yavaşlamayla paralel olup, yaşlılığın biyomarkırı olarak kullanılabilenliği düşünülmektedir.³⁴

■ DİYET VE DERİ KANSERLERİ

Diyetin kemoprotektif stratejide düşünülmesi tartışmalı bir konudur. Bazı tıbbi literatürlerde ve popülar basında meyve ve sebze ile fazla beslenmenin iç organ kanseri riskini azalttığı belirtilmişken, çok sayıda çalışmada ise bu riske karşı koruyucu etkileri gösterilememiştir. Üstelik epidemiyolojik çalışmalarda beslenmeye müdahale yapmak kompleks olup, güçtür. Diyet ve deri kanseri arasındaki ilişki ilk olarak 1939'da yağdan zengin diyetle beslenen hayvanlarda deri kanseri gelişme riskinde artışın gözlenmesiyle bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada fareler satüre ve ansatüre yağ asitleriyle beslenmiş ve UV ışığına yanıt olarak satüre yağ asitleriyle beslenenlerde daha az deri kanseri görülmüştür. Güney Amerika'da yapılan benzer bir çalışmada hayvan melanom modelinde satüre yağ asidi diyetinin, ansatüre yağ asidi diyetine göre daha az oranda melanoma yol açtığı bulunmuştur. Skuamöz hücreli kanser gelişme riskinde ise bir değişiklik saptanmamıştır.⁸

İnsan çalışmalarında ise toplam kalori miktarını kısıtlayan yağ diyetlerinde daha az aktinik keratoz oluşumuyla birlikte, belirgin yeni deri kanseri oluşumunda azalma saptanmıştır. Karbonhidrat ve yağ gibi kalori içeren besin alımını kısıtlayan veya kısıtlamayan diyetlerin kemoprotektif etkisi konu-

sunda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bitkilerden elde edilen derive polifenolik antioksidanlar ve isoflavonlar yeni ümit verici kemoprotektif ajanlardır. Polifenolik antioksidanlar yeşil çay, üzüm çekirdeği ve devedikeninden derivedir. Yeşil çayın kuru ağırlığının %30-40'ını oluşturan EGCG kanser çalışmalarında ümit verici olup hem iç organ kanserleri hem de kültüre melanoma hücre dizilerinin oluşumu önleyebilmektedir. EGCG topikal veya oral yoldan farelere verildiğinde UV bağımlı skuamöz hücreli kanser oluşumunu önlemektedir. Üzüm çekirdeği de polifenolik antioksidan içerip fare derisinde 2 evrede de kimyasal karsinogenez promosyonunu inhibe eder. Silymarin diğer bir devedikeninde bulunan polifenolik bileşik olup UV ve kimyasal indüklenen kanser oluşumunu farelerde inhibe etmektedir.⁸

Antioksidan ve antikarsinojen etkisi bulunan diğer bileşik grubu olan isoflavonlar soyada bulunmaktadır. Yüksek soya içeren diyetlerin kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve bazı kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. İsoflavonlar bundan sorumlu soya içeriği olup, bunlardan da en potent bileşik genisteindir. Deneysel fare deneylerinde oral veya topikal genistein uygulamasında kimyasal veya UV ile indüklenen karsinogenesis inhibisyonu gösterilmiştir. Genisteinin bu aktivitesi potent antioksidan özelliğiyle birlikte tümör ilerlemesini sağlayan sinyal iletim yollarının downregülasyonu ile ortaya çıkar. İlave olarak fotoyaşlanmada suçlanan enzimler olan UV-B ile

uyarılan matriks metalloproteinaz enzim ekspresyonunu da inhibe ederler.⁸

SONUÇ

Ortalama yaşam süresini arttırmak elimizde olup sağlıklı diyet, ekzersiz, stresle mücadele ve besinsel destek kombinasyonu ile mümkün olabilmektedir. Genomik teknolojiler bireysel programlarla hastalıkların erken tanısını sağlayabilmektedir. Biyoteknolojik tedavilerin geliştirilmesi, kök hücre çalışmaları, rekombinan DNA, proteomiksler, terapötik klonlar ve gen bazlı tedavilerle yaşlanmanın önüne belki de ilerde geçilebilecektir. Deri yaşlanması geri dönüşümsüz bir süreç olarak kendini göstermektedir. Hiçbir beslenme yöntemi yaşamın en doğal süreçlerinden biri olan bu fenomeni tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Bu nedenle güneşten koruyucuların ve deri yaşlılığını geciktirebilen mikro besinlerin kullanılması önem kazanmaktadır. Birçok çalışma da vitamin, mineral ve bitkisel ürünlerin diyetle katılarak yaşlı deride potansiyel düzeltme yapabileceği gösterilmiştir. Preliminer çalışmalar, teorik olarak bu bileşiklerin çevresel ve kronolojik yaşlanmada yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkilerinin objektif olarak klinik düzelmeye yol açıp açmadığı konusu ise fazla belirtilmemiştir. Üstelik bu çalışmaların çoğu hala bu alanda yetersiz olmakla birlikte, çoğu çalışmada az grup kullanılıp, invitro veya insan olmayan modellerde yapılmıştır. Daha fazla, geniş serilerde, çift kör klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

KAYNAKLAR

- Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation-a review. *Int J Cosm Sci* 2005;27:17-34.
- Tursen U. Deri yaşlanmasının topikal ajanlarla önlenmesi. *Dermatose* 2006;5:267-83.
- Podda M, Grundmann KM. Low molecular weight anti-oxidants and their role in skin aging. *Clin Dermatol* 2001;26:578-82.
- Oğuz O, Garip F. Deri Yaşlanmasında Beslenmenin Önemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:7-11.
- Fryer MJ. Evidence for the photoprotective effects of vitamin E. *Photochem Photobiol* 1993;58:304-12.
- Kalt W. Effects of production and processing factors on major fruit and vegetable antioxidants. *J Food Sci* 2005;70:11-9.
- Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev* 2005;205:269-84.
- Uliasz A, Spencer J. Chemoprevention of skin cancer and photoaging. *Clin Dermatol* 2004; 22:178-82.
- Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage 2003;149:681-91.
- Lazarus MC, Baumann LS. The use of cosmetic moisturizers. *Derm Ther* 2001;14: 200-7.
- Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol* 2001;19:467-73.
- Miquel J, Ramirez-Bosca A, Ramirez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: A review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatrics* 2006;42:289-306.

13. Segger D, Schönlau F. Supplementation with Evelle® improves skin smoothness and elasticity in a double-blind, placebo-controlled study with 62 women. *J Derm Treat* 2004;15:222-6.
14. Le Mone P. Vitamins and minerals. *JOGNN* 1999;28:520-33.
15. Otte N, Borelli C, Korting HC. Nicotinamide-biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. *Int J Cosm Sci* 2005;27: 255-61.
16. McCarty MF. A moderately low phosphate intake may provide health benefits analogous to those conferred by UV light-a further advantage of vegan diets. *Medical Hypothesis* 2003;61:543-60.
17. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-17.
18. Hekimoğlu S, Hıncal AA. Deri yaşlanması ve kozmetiklere bir bakış, *Kozmetoloji günleri 1 kitabı: Hekimoğlu S. Yaşlanmaya karşı kullanılan kozmetikler, Şafak mat-baacılık, Ankara, 1997:29-40.*
19. Browder JF, Beers B. Photoaging. *Postgrad Med* 1993;93:74-92.
20. Morganti P, Bruno C, Guarneri F, Cardillo A, Del Ciotto P, Valenzano F. Role of topical and nutritional supplement to modify the oxidative stress. *Int J Cosm Sci* 2002;24: 331-9.
21. Biesalski HK, Berneburg M, Grune T, Kersch M, et al. Oxidative and premature skin ageing. *Exp Dermatol* 2003;12:3-15.
22. Lansdown ABG. Iron: A cosmetic constituent but an essential nutrient for healthy skin. *Int J Cosm Sci* 2001;23:129-37.
23. Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol* 2006;15:678-84.
24. Zhu YX, Huang H, Tu YY. A review of recent studies in China on the possible beneficial health effects of tea.
25. Kim JY, Jung KJ, Choi JS, Chung HY. Modulation of the age-related nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway by hesperetin. *Ageing Cell* 2006;5:401-11.
26. Wilson MA, Shukitt-Hale B, Kalt W, Ingram DK, Joseph JA, Wolkow CA. Blueberry polyphenols increase lifespan and thermotolerance in *Caenorhabditis elegans*. *Ageing Cell* 2006;5:59-68.
27. Sharma, Kaur IP. Development and evaluation of sesamol as an antiaging agent. *Int J Dermatol* 2006;200-8.
28. Floyd RA. Nitrones as therapeutics in age-related diseases. *Ageing Cell* 2006;5:51-7.
29. Distant F, Scalise F, Rona C, Bonfigli A, Fluhr JW, Berardesca E. Oral fish cartilage polysaccharides in the treatment of photoaging: biophysical findings. *Int J Cosm Sci* 2002;24:81-7.
30. Grossman T. Latest advances in antiaging medicine. *Keio J Med* 2005;54:85-94.
31. Verdier SS, Bonte F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* 2006;15:83-94.
32. Holzer G, Riegler E, Hönigsmann H, Farokhnia S, Schmidt B. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri- and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005;153: 626-34.
33. Bamberger CM. Testosterone replacement therapy in aging males: new perspectives. *Eur J Clin Invest* 2005;35:39-78.
34. Roth GS, Lane MA, Ingram DK. Caloric restriction mimetics. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1057:365-71.