



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PRE, PRO VE SİMBİYOTİKLERİN KOLESTEROLDEN
ZENGİN GIDA İLE BESLENMİŞ RATLARDA SERUM
KOLESTEROL DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Sude Hatun AKTİMUR

Ankara, 2011

**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PRE, PRO VE SİMBİYOTİKLERİN KOLESTEROLDEN
ZENGİN GIDA İLE BESLENMİŞ RATLARDA SERUM
KOLESTEROL DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sude Hatun AKTİMUR

Tez Danışmanları

Doç. Dr. M. Murat SUHER

Ankara, 2011

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince bana değerli bilgi ve tecrübelerini aktaran, örnek olan klinik şefim Sayın Doç. Dr. M. Murat SUHER'e, rotasyonlarım sırasında bana emeği geçen tüm klinik şeflerine ve uzmanlarımıza sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Pek çok güzel anılarımı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın deney aşamasında değerli katkı ve emekleri bulunan Gazi Üniversitesi Biyoloji bölümünden Prof. Dr. Yavuz BEYATLI'ya, Aksaray Üniversitesi Biyoloji Bölümünden Araştırma Görevlisi Dr. Derya DARILMAZ ÖNAL'a ve Elmadağ Devlet Hastanesinden Genel Cerrahi Uzmanı Op. Dr. Emre ERGÜL'e sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Eşsiz fedakarlıklarla beni bu günlere getiren annem Selfinaz HATİPOĞLU, babam M. Şükrü HATİPOĞLU, sevgili kardeşlerim ve değerli eşim Op. Dr. Recep AKTİMUR'a sonsuz minnettarlık duyar ve teşekkür ederim.

Emir'e...

Dr. Sude Hatun AKTİMUR

Ankara, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
ÖZET	iv-v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Genel bilgiler	3
1.1.1. Probiyotikler	3
1.1.1.1. Probiyotik mikroorganizmalarda bulunması gereken özellikler	4
1.1.1.2. Sıkça kullanılan probiyotik mikroorganizmalar	5
1.1.1.3. Probiyotiklerin etki mekanizmaları	5
1.1.1.4. Probiyotiklerin kullanım alanları	7
1.1.1.5. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine etkileri	7
1.1.1.5.1. Gastrointestinal sistem hastalıklarına etkileri	8
1.1.1.5.2. İmmün sistem üzerine etkileri	8
1.1.1.5.3. Antimikrobiyal etkileri	8
1.1.1.5.4. Kolesterol düşürücü etkileri	8
1.1.1.5.5. Mide hastalıklarına etkileri	9
1.1.1.5.6. Laktoz intoleransı üzerine etkileri	10
1.1.1.5.7. Vitamin metabolizması üzerine etkileri	10
1.1.1.5.8. Antikanserojenik etkileri	10
1.1.1.5.9. Diğer olumlu etkileri	11
1.1.2. Prebiyotikler	11
1.1.3. Simbiyotikler	12
1.1.4. Kolesterol metabolizması	12
1.1.4.1. Kolesterol sindirimi	13
1.1.4.2. Kolesterol atılımı	13
1.1.4.3. Kolesterol biyosentezi	14
1.1.4.4. Kolesterolde safra asitlerinin sentezi	14
1.1.4.5. Plazma lipoproteinleri	15
1.1.4.6. İnsanlarda kolesterol düzeyi ve kontrolü	15
1.1.5. Hiperkolesteroleminin insan hayatına etkileri	16
1.1.5.1. Arter duvarında lipoprotein metabolizması ve ateroskleroz gelişimi	16
1.1.5.2. Aterosklerozun klinik önemi	17
1.1.6. Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etki mekanizmaları	20
1.1.7. Prebiyotiklerin kolesterol düşürücü etki mekanizmaları	21
1.2. Amaç	23
2. MATERYAL ve METOD	24
2.1. Deney grupları	25
2.2. Uygulanan işlemler	26
2.3. Probiyotik ve prebiyotiklerin sağlanması	26
2.4. Biyokimyasal yöntem	28

2.5. İstatistiksel yöntem	28
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	43
7. ÖZGEÇMİŞ	51



ÖZET

Son zamanlarda barsakta kolonize olarak konakçada faydalı etkiler oluşturan probiyotikler ve onların kolonizasyonuna yardımcı olan prebiyotiklerin kolesterol düşürücü etkileri üzerinde durulmaya başlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli risk faktörlerinden olan hiperkolesteroleminin insan sağlığı üzerine negatif etkileri uzun süredir bilinmektedir. Bu çalışmada kolesterolden zengin gıda ile beslenmiş ratlarda pre, pro ve simbiyotiklerin serum kolesterol düzeylerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma için 5 grupta 30 adet Wistar tipi rat kullanıldı. Ratlar öngörülen besin maddeleriyle 21 gün süreyle beslendi. Grup I'deki 6 rata sadece normal rat gıdası, Grup II'deki 6 rata kolesterollü diyet, Grup III'teki 6 rata kolesterollü gıda ve probiyotik (*P. jensenii* BDP11), Grup IV'teki 6 rata kolesterollü gıda ve prebiyotik (1.4-dihydroxy-2-naphthoic acid: DHNA) ve Grup V'teki 6 rata ise kolesterollü gıda ve simbiyotik (*P. jensenii* BDP11 + DHNA) verildi, 21 gün sonunda kan örnekleri alınmasını takiben pnömotoraks oluşturulması yoluyla ratlar kurban edildi. AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL ve TG değerleri toplanarak verilerin analizlerinde *SPSS 16.0* programı kullanıldı, istatistikler için One-Way ANOVA, gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Post Hoc – Tukey testi kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme sonunda; total kolesterol, LDL ve HDL değerleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.005$). Total kolesterol ve LDL değerlerinde probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik ile kontrollere göre anlamlı düşüş saptanırken, HDL değerinde istatistiksel yönden anlamlı artış saptandı ($p < 0.005$).

Sonuç olarak; bu çalışmada önceki çalışmalarda kullanılmamış olan *P. jensenii* BDP11 ve/veya DHNA ile anlamlı kolesterol düşürücü etki sağlandığı, simbiyotik kullanımının ise daha efektif olduğu gösterilmiştir. Kolesterol düşürücü etki açısından önceden çalışılmamış olan prebiyotik ve probiyotik kombinasyonunu kullanması ve olumlu sonuçları nedeniyle çalışmamız dikkate değerdir.

ABSTRACT

Probiotics and prebiotics are recently been hypothesized to reduce the serum cholesterol level in animal and human. It has been recognized for many years that hypercholesterolemia is a major risk factor for cardiovascular disease such as atherosclerosis and has a lot of negative effect on human health. Thus, the aim of this study is to analyse the impact of probiotics and/or prebiotics on lipid metabolism in hypercholesterolemia induced rats.

A total of 30 Wistar rats divided into 5 groups and, all of them fed with normal rat chow. Group II were given cholesterol rich diet, whereas Group III were given cholesterol rich diet and probiotics (*P. jensenii* BDP11), Group IV were given cholesterol rich diet and prebiotics (1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid: DHNA) and Group V were given cholesterol rich diet and symbiotics (*P. jensenii* BDP11 + DHNA), solely. All the rats were fed for 21 days and blood samples were taken and serum AST, ALT and lipids measurements were made. The data analysis were performed with SPSS 16.0 software programme; statistics were evaluated with One-Way ANOVA and the difference between groups were evaluated with Post Hoc – Tukey test.

For total cholesterol, LDL and HDL cholesterol difference between groups was significant ($p < 0.005$). Probiotics, prebiotics and symbiotics has showed significant lowering effect on total cholesterol and LDL cholesterol groups, also their effects on HDL cholesterol was significant increase ($p < 0.005$).

As a conclusion, this study proves that probiotics and prebiotics significantly reduce the serum cholesterol on rats, especially when they are used in combination. Reaching this promising result with unstudied prebiotics and probiotics are particularly noteworthy.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
1	Kan örneklemesi	26
2	Kan örnekleri	26



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik		Sayfa
1	Her bir grupta ölçülen serum total kolesterol değerleri (%)	31
2	Her bir grupta ölçülen serum LDL kolesterol değerleri (%)	32
3	Her bir grupta ölçülen serum HDL kolesterol değerleri (%)	33



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudu birçok sistemin birlikte düzenli şekilde çalıştığı dinamik bir ekosistemdir. Faydalı ve zararlı birçok mikroorganizma hayatın sürdürülmesi için ince bir denge oluşturmaktadır. Sağlıklı konakçıda denge, faydalı mikroorganizmalar lehine bozulmuştur. Fetüs, doğum sırasında annenin mikroflorasını almakta, sonrasında çevresel faktörlerle dinamik olarak değişip yetişkin insandaki mikroflora özellikleri belirginleşmektedir. Özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde laktik asit bakterileri baskın durumdadır. Günümüzde immün sistemin dengesi açısından barsakların önemli rol üstlendiği bilinmektedir. İntestinal mikrofloranın dengesinin korunması da barsakların yeterli fonksiyon göstermesi için gereklidir. İntestinal ekosistem; yaşlılık, stres, hastalık, antibiyotikler, ilaçlar, diyet değişiklikleri ve çevresel faktörlerle etkilenebilmektedir. İntestinal mikrofloradaki negatif değişiklikler “disbiosis” olarak tanımlanır. Tersi durumda intestinal faydalı mikroorganizmalar fizyolojik dengeye olumlu katkıda bulunmaktadır ki bu duruma “probiyosis” adı verilir. Bu tarz faydaları bulunan mikroorganizmalar “probiyotik mikroorganizmalar” olarak isimlendirilir.

Probiyotikler; vücudun müköz membranları ve sindirim sisteminde kolonize olarak mikrobiyel dengeyi faydalı tarafa çeken, böylece mukozal ve sistemik bağışıklıkta konakçıya yardımcı olan bakterilerdir. Probiyotikler, barsak epiteline adezyon ve diğer özellikleri sayesinde sindirime, vitamin üretimine ve zararlı mikroorganizmaların sebep olduğu hastalıkların engellenmesine yardımcı olurlar. Son yıllarda probiyotik mikroorganizmalar, faydalı etkilerini insanlarda kullanmak çabası ile fermente süt ürünlerine eklenerek, probiyotik ürünler şeklinde gıda piyasasında yer almaya başlamıştır.

Diyetle alınan ve gastrointestinal sistem mikroflorasını konakçıya faydalı hale getiren, probiyotik mikroorganizmaların kolonizasyonunu artırarak etkilerini güçlendiren sindirilemeyen karbonhidratlara “prebiyotikler” adı verilir. Konakçıda faydalı etkiler oluşturmak üzere probiyotikler ve prebiyotiklerin beraber kullanımı ise “simbiyotik” olarak tanımlanmaktadır. Literatürde son dönemde probiyotiklerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. İmmün sistemde barsağın merkezi rol oynadığı hipotezinin gelişimiyle birlikte inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde probiyotiklerin etkileri incelenmiştir. Yüksek kolesterol seviyeleri üzerine etkilerini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi, kanser gelişimi üzerine

etkileri de araştırılır hale gelmiştir. İlk olarak 1974 yılında laktobasiller ile fermente edilmiş sütün insanlarda kolesterol düşürücü etkisi olabileceği ortaya konmuştur (1). İlerleyen dönemde kolesterol düşürücü etki çeşitli probiyotiklerle, invivo ve invitro ortamda çalışılmış ve belirli Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinin kandaki kolesterol seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (2).

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite geçtiğimiz yüzyılda onbeş kat artış göstermiştir. Teknolojik ilerlemelere karşın son 20 yılda kardiyovasküler mortalitede anlamlı bir azalma görülmemiştir. Kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan ölümler halen tüm kanser ölümlerinin yaklaşık iki katı ve tüm nonkardiyovasküler ölümlerin toplamı kadardır. Mortalite dışında aterosklerotik hastalıklar sonrasında gelişen morbidite, kişinin yaşam süresini ve kalitesini ciddi düzeyde azaltmaktadır (3). Ateroskleroz, orta-büyük boydaki elastik arterlerin, kalınlaşmış ve sertleşmiş lezyonlarını tanımlayan bir terimdir. Damarda endotelial hasar, düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterolün) arterin en iç tabakası olan intimaya geçmesi, köpük hücrelerinin oluşması, yağlı çizgilenmeler ve fibröz kapsül ile ateroskleroz meydana gelir. Sonuçta ateroskleroz, duvara yapışık yada tıkaçıcı trombus ile komplike olduğunda, klinik angina pectoris, miyokard infarktüsü, serebral infarktüs yada ekstremitte gangrenine sebep olabilir. Hiperkolesterolemi ve ateroskleroz arasındaki sebep ve etki ilişkisi, çok sayıda hayvan modeli çalışmasında ve büyük, randomize çift kör klinik çalışmalarda gösterilmiştir (4).

Bu çalışmada kolesterolden zengin gıda ile beslenmiş ratlarda pre, pro ve simbiyotiklerin serum kolesterol düzeylerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Genel bilgiler

1.1.1. Probiyotikler

İnsanda gastrointestinal kanal çok sayıda farklı etkiye sahip mikroorganizma taşımaktadır. Gastrointestinal sistemin kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlar. Doğum şekli, antibiyotik kullanımı ve hijyen gibi faktörler gastrointestinal sistem kolonizasyonunda yer alacak mikroorganizmaların sayısı ve türü üzerinde ciddi etkilere sahiptir. Başlangıçta

Escherichia coli ve streptokoklar baskındır, anne sütü ile beslenen infantlarda E. Coli, streptokok ve clostridyumlar azalırken bifidobakterilerin sayısı artar. Yetişkin florasına doğru değişim anne sütü kesilince ve 1. yıldan sonra başlar ve hayat boyu stabil kalır. Mikroorganizma yoğunluğu ve farklılığı progresif olarak artar. Sağlıklı bir yetişkinin gastrointestinal kanalında, vücuttaki ökaryotik hücrelerin yaklaşık 10 katı bakteri bulunur. İntestinal floranın kombine genom büyüklüğü, insan genomundan 50-100 kat daha fazladır. Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar metabolik yönden aktiftir ve sürekli çevreleri ile ilişki içindedir. Mikrofloranın metabolik aktivitesi karaciğerin metabolik aktivitesine benzetilebilir. Floradaki bazı bakteriler sağlığı koruyucu etkiler gösterirken bazıları hastalığa sebep olmaktadır. Normalde; sağlığı koruyan ve hastalık oluşturan mikroorganizmalar arasında denge mevcuttur (5).

Yunanca kökenli olan ve “yaşam için” anlamına gelen probiyotikler; vücudun muköz membranlarında ve sindirim sisteminde kolonize olarak mikrobiyel dengeyi sağlayan, mukozal ve sistemik bağışıklıkta konakçı organizmaya yardımcı olan bakterilerdir. İlk olarak 1900’lü yıllarda Nobel ödüllü Rus bilim adamı Elie Metchnikoff tarafından öne sürülen bir hipotezle ortaya konulmuştur. Metchnikoff, Bulgar köylülerin uzun yaşamlarının kaynağının bol miktarda tükettikleri fermente süt ürünlerine bağlı olduğu hipotezini ortaya atmış ve fermantasyon yeteneğine sahip basillerin insan kolon mikroflorasını olumlu etkilediğini ve toksik mikrobiyal aktiviteyi azalttığını öne sürmüştür. 1930-1950 arasında probiyotiklerle ilgili ilk klinik çalışmalar başlamış, 1950’lerin sonunda domuzlarda görülen Escherichia coli enfeksiyonu için Amerikada probiyotik bir ürüne ilk defa lisans verilerek pratikte kullanımı başlamıştır. “Probiyotik” teriminin kullanımı ve tarifinde çeşitli yazarların etkileri olsa da, güncel tanım 1989’da Fuller tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre; “probiyotik, tüketicinin intestinal mikrobiyal dengesini düzenlemek ya da desteklemek suretiyle, sağlığı üzerinde faydalı etkisi olan, canlı mikrobiyal gıda katkısı”dır (6).

1.1.1.1. Probiyotik mikroorganizmalarda bulunması gereken özellikler

Tedavi hedefi ile kullanılacak probiyotik bakterilerin bazı kriterleri karşılaması gerekmektedir. Bu konuda henüz kanıt değeri taşıyacak çalışmalar bulunmamasına rağmen aşağıdaki özellikler öne çıkmaktadır (7):

- İnsan kaynaklı olmalı,
- Toksik ve patojen olmamalı,
- Fenotipik ve genotipik olarak stabil olmalı,
- Asit ve safraya dirençli olmalı,
- Gastrointestinal ve ürogenital sistemde canlı kalıp, üreyebilmeli,
- Mukozal yüzeylere bağlanabilmeli,
- Patojen bakterilerin tutunma ve kolonizasyonunu engellemeli,
- Üretimi ucuz olmalı,
- Dondurularak kurutulduğunda stabil kalmalı,
- Klinik kullanımı güvenli olmalı,
- Yararlı etkisi gösterilebilmiş olmalıdır.

1.1.1.2. Sıkça kullanılan probiyotik mikroorganizmalar

Probiyotik bakterilerin kullanımı Metchnikoff'un ilk incelemeleri sonucu fermente süt ürünlerinden izole edilen bakterilerle gündeme gelmiş olmasına rağmen, sonradan yapılan çalışmalarda barsak kökenli bakterilerin de benzer özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Farklı cinslere ait birçok mikroorganizma probiyotik amaçlı kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan probiyotik bakteriler, laktik asit bakterilerinden; Lactobacillus cinsine ait türler (spp), Bifidobacterium spp, Enterococcus spp, Streptococcus spp diğer bakterilerden ise; Bacillus spp, Saccharomyces spp ve Propionibacterium türleridir.

1.1.1.3. Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Probiyotiklerin ispat edilmiş olumlu etkilerini açıklamaya çalışan çok sayıda mekanizma belirlenmiş olmasına rağmen, henüz hangi patojenlere veya hangi patolojik yolağa hangi probiyotik bakterinin etkili olduğu bilinmemektedir.

Bilinen mekanizmalar:

Zararlı mikroorganizmalara etki eden maddeler üreterek:

Probiyotik bakteriler gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalar üzerinde etkili birçok madde üretmektedir. Bazı sitokinlerin salınımını uyarmaktadırlar (8).

Tutunma bölgelerini bloke ederek:

Probiyotikler tutunma bölgeleri için patojenlerle rekabete girerek intestinal sistemde kolonizasyonlarını azaltmakta veya engellemektedir. Bifidobakterler ve laktobasillerin, bakteriden izole ortamda yetiştirilen hayvanlara oral verilmesinden sonra barsakta kolonize oldukları, mezenterik lenf nodlarına transloke oldukları ancak enfeksiyona yol açmadıkları görülmüştür. Probiyotikler ile kolonizasyon sonrasında patojen bakteri verildiğinde hayvanların ölmediği ancak probiyotiklerle kolonize edilmeden hayvanlara patojen bakteriler verildiğinde öldükleri gözlenmiştir (9).

Zararlı mikroorganizmaların beslenmesi için gerekli maddeleri tüketerek:

Probiyotikler patojenlerin ihtiyaç duyduğu besin maddelerini tüketerek onların kolonizasyonunu engellemektedir (10).

Toksin reseptörlerini tahrip ederek:

Hayvanlarda *S. Boulardii* intestinal mukozadaki *Clostridium difficile* toksin reseptörlerini parçalayarak konakçıyı korumaktadır (10).

İmmün sistemi aktive ederek:

Probiyotikler spesifik ve spesifik olmayan yollarla immün sistemi güçlendirerek konakçıyı korumaktadır. Probiyotikler sitokinlerin salınımını uyararak, makrofaj, lökositlerin fagositik kapasitesini arttırarak, natürel killer hücrelerin aktivitesini arttırarak ve patojen mikroorganizmalara karşı spesifik antikor cevabını uyararak immün cevabı etkilerler (11). Mukozalara tutunma düzeyi ile immün sistem uyarılması ilişkilidir (12).

Probiyotiklerin oral alınımı ile barsak florasında laktobasiller ve bifidobacterium'ların konsantrasyonu artarken gram (-) anaeroblar ile enterokokların sayısı azalır. pH azalır ve kolon kanseri gelişimini etkileyen bazı enzimlerin aktivitesinde azalma görülür (13).

1.1.1.4. Probiyotiklerin kullanım alanları

Son zamanlarda prebiyotikler ve probiyotik bakterilerle barsak kaynaklı enfeksiyöz hastalıklarda faydalar sağlandığı gösterilmiş olmakla beraber henüz kesin kanıya varılacak literatür desteği oluşmamıştır. Probiyotik bakteriler infantil diyare, turist diyaresi, antibiyotiğe bağlı daire, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi birçok durumda araştırılmış, olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Kolon kanseri gelişimi ve hiperkolesteroleminin önlenmesi gibi birçok konuda da halen çalışmalar devam etmektedir (14-18).

Probiyotikler için bilinen bir etkin doz yoktur, ancak günde 10^9 Colony Forming Unit (CFU) alınması önerilmektedir. Alınan probiyotiğin etki gösterebilmesi için bakterilerin barsakta canlı olarak ve yeterli sayıda bulunması gerekmektedir (12).

1.1.1.5. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine etkileri

1.1.1.5.1. Gastrointestinal sistem hastalıklarına etkileri

Probiyotiklerin en sık kullanıldığı alanlardan birisi diyaredir. Çeşitli probiyotik bakteriler; infantil diyare, turist diyaresi, antibiyotiğe bağlı diyare tedavisi için

kullanılmaktadır (15, 18). Bu amaçlarla Saccharomyces, Lactobacillus, Bifidobacterium ve Streptococcus türleri sıkça çalışılmıştır.

1.1.1.5.2. İmmün sistem üzerine etkileri

Probiyotik bakteriler bazı sitokinlerin salınımını uyararak, makrofaj, lökositlerin fagositik kapasitesini arttırarak, natürel killer hücrelerin aktivitesini arttırarak, immünglobulin aktivitesi (IgA, IgG, IgM), T ve B hücre fonksiyonunu arttırarak ve patojen mikroorganizmalara karşı spesifik antikor cevabını uyararak immün cevabı etkilerler (11).

1.1.1.5.3. Antimikrobiyal etkileri

Laktik asit bakterileri; laktik asit, H₂O₂ ve antibiyotik benzeri maddeler üreterek barsak patojenlerine karşı etki etmektedir.

1.1.1.5.4. Kolesterol düşürücü etkileri

İn vitro çalışmalarda bazı bakterilerin kültür ortamından kolesterolü uzaklaştırabildiği tespit edildikten sonra, insanlarda probiyotiklerin potansiyel kolesterol düşürücü etkileri üzerine çalışmalar başlamıştır. Kültür ortamından kolesterolün uzaklaştırılmasının, bakteriyel safra tuzu hidrolaz enziminin etkisi sonucu kolesterolün serbest safra asitleri ile presipitasyonunun bir sonucu olduğu bilinmektedir (19).

Yıllardır probiyotiklerin serum kolesterol seviyelerine etkileri araştırılmaktadır. Sindirim sistemi anatomisi, fizyolojisi, besin gereksinimleri, absorpsiyon ve metabolik özellikleri insana benzer olduğundan; yeni probiyotik suşları rat, fare, hamster ve domuz deneyleri ile incelenmektedir. Kaushik ve ark. (20), Paik ve ark. (21), Lim ve ark. (22) hayvan deneyleriyle çeşitli probiyotik mikroorganizmaların kolesterol ve trigliserid düzeyini anlamlı olarak düşürdüğünü gösterirken Anderson ve ark. (23) ve Kondo ve ark. (24) insan

deneylerinde kolesterol metabolizması üzerine probiyotiklerin faydalı etkilerini göstermişlerdir.

Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olduğundan, probiyotiklerin etkisini kuvvetlendiren prebiyotikler de ilgi odağı olmaya başlamış ve hiperkolesterolemide simbiyotikleri kullanan çalışmalar tasarlanmıştır. Reimer ve Russell (25), Liong ve Shah (26) sadece prebiyotiklerin kullanımı ile kolesterol düşürücü etkiler elde edilebileceğini göstermişlerdir. Kiebling ve ark. (27), Gibson ve Roberfroid (28) ise simbiyotiklerin hiperkolesterolemide faydasını ortaya koymuştur.

Literatürde incelenen çalışmaların çoğunluğu probiyotik ve prebiyotiklerin serum kolesterol düzeyi üzerine azaltıcı etkisini gösterse de bazı çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği bilinmelidir (29, 30).

1.1.1.5.5. Mide hastalıklarına etkileri

İn vivo ve in vitro çalışmalarda bazı laktik asit bakterilerinin, kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülser, hatta mide kanseri gelişiminin önemli sebeplerinden biri olan *Helicobacter pylori* üzerinde antagonist etkiye sahip olduğu görülmüştür. Özellikle *Lactobacillus* türlerinin ürettiği laktik asit ve bakteriosinin *H. Pylori* tarafından üretilen üreazın aktivitesini ciddi oranda azalttığı belirlenmiştir (31).

1.1.1.5.6. Laktoz intoleransı üzerine etkileri

Laktoz intoleransına sahip hastalarda *Lactobacillus delbrueckii* spp, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* bakterilerinin laktozu fermente ederek sindirimi kolaylaştırdığı ve probiyotik amaçlı kullanılabilceği gösterilmiştir (32).

1.1.1.5.7. Vitamin metabolizması üzerine etkileri

Probiotik bakterilerin barsak florasında yeterli sayıda bulunduğunda tiamin (B₁), riboflavin (B₂), pridoksin (B₆) ve naftokinin (K) vitaminlerini sentezledikleri bilinmektedir (33).

1.1.1.5.8. Antikanserojenik etkileri

Probiyotiklerin kanser gelişimi riskini azalttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Etkin mekanizma tam olarak açıklanamamış olsa da; mutajenleri bağlamak, karsinojen aktiviteyi engellemek ve immün sistem regülasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (18).

1.1.1.5.9. Diğer olumlu etkileri

Atopik dermatit, allerjik rinit ve astma gibi allerjik hastalıklar üzerine etkili oldukları ve allerji insidansını düşürdükleri gösterilerek probiyotiklerin koruyucu etkisi ortaya konmuştur (34).

1.1.2. Prebiyotikler

Prebiyotikler; gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmaların kompozisyonunu konakçıya faydalı şekilde değiştiren ve “probiyotik” bakterilerin kolonizasyonu ve etkilerini göstermesini kolaylaştıran diyetle alınan sindirilmeyen karbonhidratlardır. Probiyotiklerin etkisini arttırdıkları için son dönemde probiyotiklerle fayda sağlanan tüm alanlarda prebiyotikler üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Diyetteki sindirilmeyen karbonhidratların tipi ve miktarındaki değişiklikler gastrointestinal sistemin alt bölgelerinde oluşan metabolik ürünler ile feçeste saptanan bakteriyel popülasyonu etkilemektedir. İnülin ve frukto-oligosakkaritler gibi sindirilemeyen

karbonhidratlar günümüzde barsak mikroorganizmalarının kompozisyonunu manipüle etmek amacıyla sıkça “prebiyotik” olarak kullanılmaktadır. Diyete prebiyotik olarak inülin eklenmesinin feçesteki bifidobacterium oranını arttırdığı gösterilmiştir (35).

İnsanlarda çeşitli prebiyotiklerin; doyumluk düzeyini değiştirdiği, hiperglisemik hastalarda glukoz kontrolünü arttırdığı, intestinal L hücrelerinden nütrientlere cevap olarak salınan potent bir insülinotropik hormon olan plazma glukagon-like peptid-1 (GLP-1) serum seviyelerini arttırdığı ve kan lipid profilini düzelttiği bilinmektedir (36). Normal, insülin direnci bulunan ve yüksek lipid oranlı beslenen ratlarda prebiyotikten zengin diyetin kan kolesterol seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir (37).

1.1.3. Simbiyotikler

Konakçıda faydalı etkiler oluşturmak üzere probiyotikler ve prebiyotiklerin beraber kullanımı “simbiyotik” olarak tanımlanmaktadır. Probiyotikler ve prebiyotiklerin tek başına uygulanması ile elde edilen etkileri arttırmak amacıyla ortaya çıkan simbiyotik konsepti probiyotik ve prebiyotiklerin etkili olduğu birçok patolojide çalışılmış, kolesterol metabolizması üzerine simbiyotiklerin etkisi gösterilmiştir (38, 39). Femia ve ark. tarafından probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin antitümöral etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; probiyotik ve prebiyotiklerin beraber kullanımı ile sinerjistik değil ek etki sağlandığı belirtilmiştir (40). Böylece beraber kullanıldıklarında tek tek kullanımlarına daha üstün etkiler oluşturabilecekleri üzerinde durulmaya başlanmış ve simbiyotiklerin etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır.

1.1.4. Kolesterol metabolizması

Kolesterol; kolesterol esterleri, trigliseritler, fosfolipidler ve esterleşmemiş yağ asitleri (serbest yağ asitleri) ile birlikte insanda en çok bulunan lipitlerdendir. Lipidler suda neredeyse hiç çözünmediklerinden taşınmaları için özelleşmiş taşıyıcılar gerekmektedir. Kolesterol insan vücudunun başlıca sterolüdür. Hücre membranlarının ve plazma lipoproteinlerinin yapısal elemanı olduğu gibi, steroid hormonların ve safra asitlerinin sentezinde öncül bileşiktir.

Kolesterolün plazmada taşınmasında veya metabolizmasındaki anormallikler ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir (41).

Hayvansal gıdaların çoğunda kolesterol bulunmaktadır. Yumurta, yağ, peynir gibi süt ürünlerinde, en fazla oranda da kırmızı ette kolesterol bulunur. İnsan diyetindeki kolesterolün yaklaşık olarak %50'si barsaklardan emilir. Batı toplumlarında günlük kolesterol alımı 300-500 mg düzeyindedir.

1.1.4.1. Kolesterol sindirimi

Diyette alınan kolesterol emülsifiye edilerek; karaciğerde üretilip safra kesesinde depolanan ve yağlı gıdalarla barsaklara salınan safra ile kombine edilerek miçel yapısına katılır. Miçel yapısında konjüge safra asitleri, fosfolipidler ve kolesterol bulunmaktadır. Böylece kolesterol barsak mukozası tarafından absorbe edilmesi için uygun fiziksel yapıya ulaşır. Kolesterol barsak mukoza hücrelerine miçellerden diffüzyon ile alınır.

Barsağa geçen kolesterolün çoğu hücre içinde kolesterol esterlerine döner. Kolesterol esterleri, serbest kolesterolle beraber fosfolipidler ve spesifik proteinler içeren “şilomikron” denen büyük bir lipoprotein partikülüne dahil olurlar ve lenf dokusuna salınırlar. Diyetle alınan diğer lipidler ve kolesterol plazmaya torasik kanal ile taşınır. Direkt olarak portal vene katılmayan tek besin maddesi lipidlerdir. Karaciğere uğramadan dolaşıma geçen şilomikronlar kısmen metabolize olur ve ester kolesterolden zengin “şilomikron artığı” halinde karaciğere gelir. Karaciğerde kolesterol esterleri kolesterole hidrolize olur (41).

1.1.4.2. Kolesterol atılımı

İnsan dokuları steroid çekirdeğini yıkamamaktadır, bu yüzden önemli miktarda kolesterol olduğu gibi sterol formunda atılır. Karaciğer dışı dokulardan lenf sistemine girip karaciğere gelen kolesterol safraya salgılanır. Safra barsaklara geçince kolesterolün bir kısmı geri emilir, kalanı feçesle atılır. Çok az miktarda diyet kolesterolü de bu sırada emilmeden atılır. Feçesle atılmadan önce kolesterolün bir kısmı barsak bakterileri tarafından nötral

sterollere çevrilir. İnsanda feçeste bulunan başlıca nötral steroller koprostanol ve kolestanondur (41).

1.1.4.3. Kolesterol biyosentezi

Aminoasit, karbonhidrat ve yağ asitlerinin anahtar metabolik ara ürünü olan asetil CoA, insan dokularında kolesterol sentezinin başlıca metabolitidir. Kolesterol sentezi başlıca karaciğerde yapılırsa da, steroid hormonların yapıldığı adrenal korteks, testis ve over dokusu da kolesterol sentezleyebilmektedir. Kolesterol sentezi; diyetle alınan kolesterol miktarı, kalori miktarı, bazı hormonlar ve safra asitleri tarafından kontrol edilir.

Kolesterol sentezi “sirkadyen ritm” gösterir. Günün belirli saatlerinde sentez miktarının farklılaşması anlamında kullanılan sirkadyen ritm karaciğerde olur. Karanlığın başlamasından 6 saat sonra kolesterol sentezi pik yapar, yeniden ışığa maruz kalıdıktan 6 saat sonra minimum seviyeye iner. Hepatik HMG-CoA redüktaz aktivitesi diurnal varyasyon ile uyumlu düzeydedir (41).

1.1.4.4. Kolesterolde safra asitlerinin sentezi

Safra asitleri kolesterolün başlıca metabolik ürünleridir. Kolik asit ve kenodeoksikolik asit primer safra asitleridir ve karaciğerde kolesterolde sentezlenirler. Safra asitleri karaciğerde konjüge safra asitlerine dönüştürülerek safraya atılırlar. Safra asiti geri emilimi ile safra asitlerinin sentezi azalırken kolesterol alımı ve emilimi arttığında sentez artar. Safra asiti yapımı kantitatif yönden kolesterol için en önemli katabolik yoldur. Memeli dokuları steroid nükleusunu katabolize edecek enzimlere sahip olmadığından kolesterol diğer metabolitler gibi karbondioksit ve suya kadar yıkılamaz. Karaciğerde kolesterolün sürekli safra asitlerine dönüşümü ile vücutta aşırı kolesterol birikimi engellenir. Normal metabolizmada eşit miktarda safra asiti ve nötral sterol feçes ile atılmaktadır. Safra asitleri ana safra kanalı ile veya safra kesesinde depolandıktan sonra barsağa salınır. Jejunum, ileum ve kolondan emilen safra asitleri portal ven ile karaciğere taşınırlar. Bu sıklusa “safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonu” denir (41).

1.1.4.5. Plazma lipoproteinleri

Şilomikron kalıntıları aracılığıyla karaciğere nakledilen lipidler, enzimatik olarak sindirilir ve yeni lipoprotein partiküllerini oluştururlar. İlave olarak karaciğer de-novo yolla lipid sentezler. Bunlar karaciğer kaynaklı apoproteinlerle birleşir ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) olarak kana salınırlar, aynı şekilde düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) oluşur. Normal şartlar altında fazla kolesterol karaciğer dışı dokuların hücre zarlarında birikir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), hücrelerden esterleşmemiş kolesterol elde eder ve ters kolesterol transportu denilen bir işlemle karaciğer dışı dokuların zarlarında biriken kolesterolü karaciğere geri döndürebilir. Plazma lipoproteinleri dengedeki ultrasantrifugal davranışlarına göre sınıflandırılırlar. Lipoprotein sentezi üzerinde insülin, kortizol, tiroid hormonları, seks hormonları ve daha birçok hormonun etkisi vardır (41).

1.1.4.6. İnsanlarda kolesterol düzeyi ve kontrolü

Normal açlık plazmasında kolesterolün %65'i kolesterol esterleri şeklindedir. Sağlıklı kişilerde total kolesterolün %70'i LDL'de, %20'si HDL'de bulunur. Kolesterolde enerji temini için gerekli enzimatik sistem insanlarda olmadığından kolesterolün enerji değeri yoktur. Trigliseritler ise vücuttaki enerjinin başlıca depo şeklidir. Kolesterolde fakir diyetle plazma kolesterol düzeyi %10-40 oranında düşebilmektedir. Bu yüzden hiperkolesterolemisi olan hastalarda sıklıkla farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, plazma kolesterol konsantrasyonu yüksek olan kişilerde ateroskleroz gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

1.1.5. Hiperkolesteroleminin insan hayatına etkileri

Ateroskleroz, arter duvarında kolesterol birikiminin neden olduğu patolojik bir olaydır. Arter duvarına penetre olan kolesterol çoğunlukla LDL'den gelir ve hiperkolesterolemi ateroskleroz için majör bir risk faktörüdür.

Hiperkolesterolemi; lipid peroksidasyonunda artışa sebep olarak oksidatif stresi arttırmakta, okside LDL miktarını arttırarak yüksek kolesterol seviyeleri ile ilişkili majör vasküler zedelenmeye sebep olmaktadır (21). Hiperkolesterolemik durumlar ile ilişkili oksidatif stresin inhibisyonunun önemli bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple tedavi edici bitkiler ve bazı gıdalar gündeme gelmiştir. Kolesterol seviyesini düşürmek üzere çok sayıda ilaç kullanılmaktadır, ancak ilaçlarla görülen yan etkiler ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkan yüksek maliyet ilaç tedavisinin tekrar sorgulanmasına yol açmıştır.

1.1.5.1. Arter duvarında lipoprotein metabolizması ve ateroskleroz gelişimi

Arter duvarı, luminal yüzeylerinde heparan sülfat içeren proteoglikanlardan oluşan endotel hücrelerin bir tabakası ile plazmadan ayrılır. Endotelyumun altı, farklı tipte proteoglikanlar ve düz kas hücrelerinin multipl tabakalarına uzanan elastik dokudan oluşur. Endotelyumdan altta bulunan düz kasların tonusunu düzenleyen vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salınır. Monositlerden gelişen makrofajların küçük bir miktarı değişik hasarlara cevap olarak arterlerde bulunabilir. Normal fizyolojinin gereği olarak lipoproteinler arter duvarına sürekli girerler. Arter duvarına plazma protein ve lipoproteinlerinin girmesi ve arter duvarındaki katabolizmaları arasında bir denge bulunmalıdır. Aterogenezin ana hipotezi; bu dengenin arterde lipoprotein birikimi yönüne kaymasıdır. Bu durum, endotel geçirgenliğinin artması, plazma lipid düzeyinin artması veya katabolizmanın azalmasına bağlanabilir. Hızlanmış aterosklerozun en yaygın nedeni LDL reseptörlerinin yetersizliğidir. Bu durum kalıtsal bir defekt veya yüksek kolesterol ve yüksek doymuş yağlı diyetin sonucu olabilir. Artmış plazma LDL düzeyleri ateroskleroza eğilimi arttırmaktadır. LDL ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin artıklarının arter duvarının hücre dışı matriksindeki proteoglikanlara bağlanabildiği bilinmektedir. Düz kas ve endotel hücrelerinde lipoproteinlerin birikimi ile oksidatif hasar oluşmaktadır. Oksidasyon ürünlerinin bazıları monositler ve lenfositler için kemoatraktandır, bazıları ise endotel hücrelerine sitotoksiktir. Kolesterol ester damlacıkları ile dolu makrofajlar, köpük hücre haline gelir. Köpük hücrelerden oluşan grup “yağ çizgisini” oluşturur ki bu lezyon aterosklerozun en erken göstergesidir. Endotel hücreler uyarılır, düz kas hücreleri proliferer olur ve “fibröz plak” gelişir. Kollajen ve diğer matriks proteinlerinin ortaya çıkması ile ateroskleroz gelişimi ilerler.

İlerlemiş “aterosklerotik plak”ta; kolesterolün hücre dışı yağlı birikimi, skarlaşma, kalsifikasyon, düz kas hücre proliferasyonu ve köpük hücreler bulunmaktadır (4).

1.1.5.2. Aterosklerozun klinik önemi

Ateroskleroz, kalp (koroner arterler), beyin (karotisler), aort ve periferik arterleri içine alan yaygın bir hastalıktır. Aterosklerozlu hastaların arteriyel duvarlarında bulunan plaklar yüksek miktarda kolesterol içerir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi ne kadar yüksek ise aterosklerotik kalp hastalığı riski de o oranda fazladır. Serumdaki kolesterolün çoğunluğu LDL şeklindedir. HDL miktarındaki yükseklik ise koroner kalp hastalığı riskini düşürmektedir. Hastanın total kolesterolünü oluşturan lipid fraksiyonlarının kompozisyonlarının kalp hastalığı riski açısından belirleyici olduğu bilinmektedir. LDL kolesterol düzeyinin genelde oldukça düşük seviyelerde saptandığı Japonya ve Çin gibi ülkelerde diğer bilinen risk faktörlerinin varlığında bile koroner kalp hastalığı riski oldukça düşüktür. Diğer risk faktörlerinin hiçbirinin bulunmadığı durumlarda bile sadece LDL kolesterol yüksekliği koroner kalp hastalığına yol açabilir. Bu duruma çarpıcı bir örnek, homozigot ailevi hiperkolesterolemisi bulunan çocuklardır. Bu nadir genetik bozuklukta kandaki LDL’yi bağlayan LDL reseptörlerinde mutlak eksiklik vardır. LDL kolesterol düzeyleri 500-1000 mg arasında seyreden hastalar 20 yaşına erişmeden ciddi koroner kalp hastalığı nedeniyle kaybedilirler (42).

Geçtiğimiz yüzyılın başlangıcından beri kardiyovasküler mortalitede anlamlı artış görülmüştür. Yüzyıllık süre içinde kardiyovasküler mortalite yaklaşık 15 kat artmış, son zamanlardaki teknolojik ilerlemelere rağmen son iki dekatta azalma gözlenmemiştir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite artış hızının gelişmiş ülkelerde yavaşlamasına karşın, ülkemizin de arasında bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde hızlandığı görülmektedir.

Türkiyede her yıl 260.000 yeni koroner kalp hastalığı vakası görülmekte, bu hastaların 85.000’i kaybedilirken, 175.000 kişi mevcut 2.000.000 kişilik koroner kalp hastalıkları havuzuna eklenmektedir. Mevcut havuzdan her yıl 75.000 kişi ölmekte, bu şekilde koroner kalp hastalığı nedeniyle kaybedilen kişi sayısı ülkemizde 160.000’ i yani küçük bir şehir nüfusunu bulmaktadır. Günümüzde toplumdaki ölüm nedenlerinin neredeyse yarısı

kardiyovasküler nedenlerle olmaktadır. Tüm kanserler nedeniyle olan ölümler bu miktarın ancak yarısını bulmaktadır, tüm kazalar ise %4 oranına gelmektedir. Ateroskleroza bağlı mortalite sergilediği tablonun ancak bir kısmını oluşturmaktadır. Aterosklerotik hastalıklardan sonra ortaya çıkan sorunlar, hastanın yaşam süresi ve kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Koroner kalp hastalığının ilk ortaya çıkışında 1/4 oranda ani ölüm görülür. Vakaların 1/3'ü ilk kez miyokard enfarktüsü ile ortaya çıkarken, 1/3'ü stabil anjinal semptomlar sergiler. Myokard enfarktüsü sonrasında bir yıllık mortalite %30 civarındadır ve bu mortalitenin %25'inden fazlası kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Toplumdaki her 5 kişiden birisi en az bir çeşit kardiyovasküler hastalığa yakalanmaktadır ve her 6 kişiden biri 65 yaşından önce kardiyovasküler nedenlerle ölmektedir (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin %36'sını oluşturmaktadır, her 36 saniyede bir ölüme sebep olurken; kanserin, kazaların, kronik obstrüktif akciğer hastalığının ve diyabetes mellitusun birlikte yıllık olarak etkilediği insan hayatından daha fazlasını etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 5 ölümden biri koroner arter hastalığına bağlıdır (43).

İlk ortaya çıkan kardiyovasküler olay, tüm yaş grupları için koroner kalp hastalığıdır. Ancak ilerleyen yaşla birlikte inme miktarı da artmaktadır. Amerika'da yılda 716.000 kişi, Batı Avrupa'da yılda 619.000 kişi inme geçirmektedir. İnme, iskemik kalp hastalığı ve kanserlerden sonra üçüncü en önemli ölüm nedeni durumundadır. Tüm inmelerin 1/3'ü fataldir. Yaşayanlarda beklenen 5 yıllık yaşam oranı ise %55-60 civarındadır. Ayrıca, inme atağından sonra 6 aydan daha uzun yaşayanların %12-18'i afazik, %22'si yürüyemez halde, %32'si klinik olarak depresyonda, %48'i hemiparetik ve %24-53'ü tümüyle veya kısmen başkasına bağımlı kalmaktadır (3).

Koroner kalp hastalıklarının gelişimi için majör risk faktörlerinden birisi yüksek serum kolesterol seviyeleridir (44). Kardiyovasküler hastalıklar kişinin hayat kalitesini ve yaşam süresini bu denli ciddi şekilde etkilerken diğer yandan toplumsal maliyet açısından da önemli sonuçlar doğurmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıklar ve inmenin yol açtığı direkt ve indirekt maliyetin boyutu yılda 431 milyar Amerikan dolarını bulmaktadır. Bu açıdan bakıldığında kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinin medikal ve paramedikal anlamda sayısız faydası olduğu aşikardır. Koroner kalp hastalığı ile serum

kolesterol seviyeleri arasında 2'ye 1 kuralı geçerlidir. Bu kurala göre; serum kolesterol seviyelerinde %1 düşüş, koroner kalp hastalığı riskini %2 düşürmektedir (44).

Son yıllarda özellikle sağlıksız beslenme ile obezite prevalansı artmaktadır. Abdominal obezite de hiperkolesterolemi gibi metabolik sendrom komponentlerindedir. Abdominal obezitenin hiperkolesterolemiye yatkınlık oluşturduğu, aynı zamanda; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 DM, hipertansiyon, kanser gelişimi gibi komorbiditelere temel hazırladığı bilinmektedir. Obezite ve lipid metabolizması bozuklukları beraber ele alınması gereken patolojilerdir. Son yıllarda obezite ve metabolik sendrom gelişiminde barsak mikroorganizmalarının rolü ortaya konmuştur (24).

Tanımlanan ateroskleroz tablosu göz önüne alındığında primer önlemenin (koroner kalp hastalığı gelişmeden) önemi ortaya çıkmaktadır. Kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, LDL kolesterolde azalma ve HDL kolesterolde artma ile miyokard enfarktüsü oranı, yeni angina vakaları ve koroner arter bypass işlemlerine duyulan gereksinimin azaldığı klasik textbooklara geçmiş kesin bir bilgidir.

1.1.6. Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etki mekanizmaları

Yapılmış in vitro çalışmalarda probiyotik ve prebiyotiklerin kolesterol düşürücü etkisini açıklamaya çalışan çok sayıda mekanizma değerlendirilmiştir. Henüz in vivo çalışmalarla desteklenmemiş olan bu hipotezler altta yatan mekanizmalar hakkında kesin olmasa da bilgi vermektedir.

Probiyotikler ile safra asitlerinin enzimatik dekonjugasyonu:

Safra, karaciğerde kolesterolün suda çözünebilen son ürünüdür, safra kesesinde depolanıp konsantre edilir ve gıda alımına cevap olarak duodenuma salınır. Kolesterol, fosfolipidler, konjüge safra asitleri, safra pigmenti ve elektrolitler içeren safra, safra tuzu hidrolaz ile dekonjüge edildiğinde daha az çözünerek barsaklardan daha az absorbe edilir ve feçesle elimine edilir. Homeostatik cevap ile kolesterol yeni safra asitlerinin sentezlenmesi

için kullanılır ve böylece serum kolesterol seviyesi düşer. Bazı probiyotiklerde safra tuzu hidrolaz bulunduğu gösterilmiştir (45).

İnce barsaktaki kolesterole bağlanarak:

İn vitro çalışmalarla bazı probiyotiklerin laboratuvar ortamında kolesterole bağlanarak kolesterolü uzaklaştırdığı gösterilmiştir (44). Canlı ve gelişen hücrelerin bu etkiyi daha güçlü gösteriyor olması ise altta yatan mekanizmanın sadece selüler yüzeye bağlanma olmadığını düşündürmektedir (46).

Kolesterolü direkt olarak atılan koprostanole çevirerek:

Kolesterol barsaklarda koprostanole çevrilebilir. Koprosotenol kolesterolün emilemeyen son ürünlerindedir. Bu durum kolesterol emilimini azaltarak seviyesini düşürmektedir (47).

Kolesterol esterleri ve lipoprotein taşıyıcılarında değişiklik yaparak:

Bu konuda bir in vivo çalışma yapılmış ve etki saptanmış olmasına rağmen nasıl olup ta bu şekilde değişiklikler oluşturabildikleri belirlenememiştir (48).

1.1.7. Prebiyotiklerin kolesterol düşürücü etki mekanizmaları

Feçeste kolesterol atılımını arttırarak:

İnülin ile beslenen ratlarda kontrole göre fekal lipid ve kolesterol atılımının daha fazla olduğu gösterilmiş, bu etki azalmış kolesterol absorpsiyonuna bağlanmıştır (49).

İntestinal bakteriyel flora tarafından selektif fermentasyon sonucu kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ile:

Prebiyotikler kolon bakterileri tarafından fermente edilmekte ve kısa zincirli yağ asitleri oluşturmaktadır. Bu etkileşimin ürünü olan bütiratın karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ettiği ve insan kolon epitelyal hücreleri için enerji kaynağı olduğu, propionatın karaciğerde yağ asiti sentezini inhibe ettiği ve triaçilgliserol sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (50).

1.2. Amaç

Günümüz toplumlarında ölümlerin en büyük yüzdesini oluşturan aterosklerotik hastalıkların insan sağlığı üzerindeki önemi şüphe götürmeyecek delillerle kesinleştirilmiştir. Ateroskleroz hakkındaki çalışmalarda kolesterol, özellikle de LDL kolesterol oranlarının bu patolojide majör rol oynadığı bilinmektedir. Aterosklerozun yol açtığı sağlık problemlerini önlemek adına akademik alanda son zamanlarda odak noktası haline gelen prebiyotik ve probiyotiklerin, tek tek ve beraber olarak kolesterol düzeyleri üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bu deneysel çalışma, tasarımı açısından prebiyotik, probiyotik ve simbiyotiklerin serum kolesterol düzeyi üzerine etkilerini tek bir projede değerlendiren nadir çalışmalardandır.

2. MATERYAL ve METOD

Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmada ortalama ağırlıkları 250 gr. olan 30 adet Wistar tipi rat denek olarak kullanıldı.

Denekler Ankara Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarında uygun koşullar altında öngörülen besin maddeleriyle 21 gün süreyle beslendi. 21 gün sonunda ratlar önce eter inhalasyonu ile uyutuldu, takiben daha uzun süreli anestezi ve analjezi sağlamak amacı ile

Ketamin HCL (Ketalar ® - Parke – Davis), 10 mg/kg (0.2 cc) dozunda quadriseps kasına intramüsküler olarak uygulandı.

Probiyotik ve prebiyotikler; Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarından temin edildi.

2.1. Deney grupları

Denekler 5 gruba ayrıldı.

Grup I - Kontrol grubu - (n = 6):

Denekler 21 gün süreyle normal rat gıdası ile beslendi.

Grup II – Kolesterolü diyet grubu – (n = 6):

Denekler 21 gün süreyle normal rat gıdasına ek olarak kolesterolü gıda ile beslendi.

Grup III – Kolesterol + Probiyotik grubu – (n = 6):

Denekler 21 gün süreyle kolesterolü gıda ve *P. jensenii* BDP11 ile beslendi.

Grup IV – Kolesterol + Prebiyotik grubu – (n = 6):

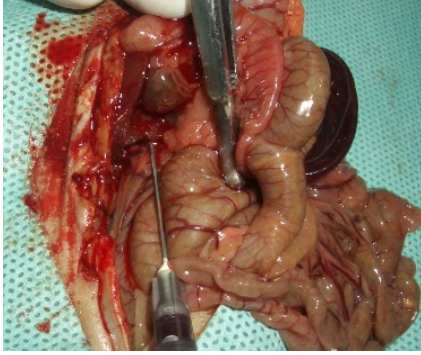
Denekler 21 gün süreyle kolesterolü gıda ve 1.4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) ile beslendi.

Grup V – Kolesterol + Simbiotik grubu – (n = 6):

Denekler 21 gün süreyle kolesterollü gıda ve DHNA - P. jensenii BDP11 kombinasyonu ile beslendi.

2.2. Uygulanan işlemler

Denekler 5 gruba ayırdıktan sonra her bir grup, öngörülen besin maddeleri ile 21 gün boyunca beslendi. 21 gün sonunda kan örnekleri alınmasını takiben pnömotoraks oluşturulması yoluyla sakrifiye edildi.



Resim 1. Kan örnekleme



Resim 2. Kan örnekleri

2.3. Probiyotik ve prebiyotiklerin sağlanması

Probiyotik olarak TÜBİTAK 107T486 kodlu ve “Türkiye’ nin Geleneksel Peynirlerinde Bulunan Propiyonik Asit Bakteri Türlerinin Belirlenerek, Bazı Probiyotik ve Starter Özelliklerinin Araştırılması” isimli projesi kapsamında izole edilen Propionibacterium jensenii BDP11 suşu kullanıldı. P. jensenii BDP11 suşu Balıkesir Manyas Dil Peynirinden izole edildi.

Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoteknoloji Laboratuvarında yürütülen çalışmalarda Türkiye’ nin geleneksel ev yapımı peynirlerinden izole edilen 61 adet

Propionibacterium spp. izolatlarının probiyotik seçiminde önemli olan birçok özelliği araştırıldı. Yapılan çalışmalar sonucunda 61 adet Propionibacterium spp. izolatlarından P. jensenii BDP11 suşu, asit üretimi, antimikrobiyal aktivite, asit ve safraya dirençli olma, oto ve koaggregasyon, hidrofobisite, epitel yüzeylere tutunmada rol oynayan Eksopolisakkarit üretme ve safralı ve safrasız ortamlarda kolesterol giderimi gibi probiyotik açıdan önemli üstün özellikler gösterdiğinden bu araştırma için seçildi. P. jensenii BDP11 suşu 100 µg/ml oranında kolesterol ile %0.06, %0.15 ve %0.30 oranında safra içeren ortamlarda yüksek kolesterol giderimi göstermiştir.

Deney hayvanları P. jensenii BDP11 suşunun 10^{10} CFU/ml'lik konsantrasyonda 30°C'de anaerobik inkübasyonu sonucu elde edilen taze ve canlı kültürleri normal rat gıdası ve kolesterol ile birlikte 21 gün düzenli olarak beslendi.

100 µg/ml kolesterol suşu YEL broth besi ortamında 30°C'de anaerobik koşullarda 4 gün inkübasyona bırakıldı ve inkübasyon süresi sonunda 5000 rpm de 15 dk santrifüj edilerek hücre pelletleri elde edildi. Elde edilen pelletler serum fizyolojik çözeltisi ile 2 kez yıkanarak 2 ml serum fizyolojik çözeltisi ile resüspanse edildi. Hazırlanan bu bakteri süspansiyonu her bir rat için 1 ml olmak üzere planlanan çalışma gruplarına 21 gün süreyle verildi.

Prebiyotik olarak Propionibacterium'ların üremelerini stimüle eden 1.4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) kullanıldı. DHNA' nın %5'lik çözeltisi hazırlanarak 1 ml olmak üzere 4. ve 5. gruba 21 gün süreyle verildi. Çalışmada normal rat diyetlerine %1 oranında Kolesterol (Sigma C8503) eklemesi yapıldı.

2.4. Biyokimyasal yöntem

5 gruba ayrılan denekler, öngörülen besin maddeleri ile 21 gün boyunca beslendikten sonra, 21 gün sonunda kan örnekleri alınmasını takiben pnömotoraks oluşturulması yoluyla kurban edildi.

Kan örneklerinde; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG değerleri SİEMENS ADVIA 2400, JAPAN otoanalizörlerinde kalorimetrik yöntemle; AST ve ALT ise enzimatik yöntemle çalışıldı.

2.5. İstatistiksel yöntem

Toplanılan verilerin biyoistatistik analizleri SPSS for Windows 16.0 programında yapıldı. İstatistikler One-Way ANOVA ile yapıldı. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek için Post Hoc – Tukey testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Deney hayvanları *P. jenseni* BDP11 suşunun 10^{10} CFU/ml'lik konsantrasyonda 30°C'de anaerobik inkübasyonu sonucu elde edilen taze ve canlı kültürleri, normal rat gıdası ve kolesterol ile birlikte 21 gün düzenli olarak beslendi. Tüm ratlar beslenme periyodunu tamamladı. Çalışma sonunda kan örnekleri alındı.

Serolojik değerlendirme sonucunda:

AST ortalama değerleri; 1. grupta (kontrol) 122.5 U/l , 2. grupta (kolesterol) 114 U/l , 3. grupta (kolesterol+probiyotik) 134.8 U/l , 4. grupta (kolesterol+prebiyotik) 136 U/l ve 5. grupta (kolesterol+simbiyotik) 182.8 U/l idi.

ALT ortalama değerleri; 1. grupta (kontrol) 72 U , 2. grupta (kolesterol) 73 Ü , 3. grupta (kolesterol+probiyotik) 73.8 Ü , 4. grupta (kolesterol+prebiyotik) 86.1 U ve 5. grupta (kolesterol+simbiyotik) 94.6 U idi.

Total kolesterol ortalama değerleri; 1. grupta (kontrol) 45.1 mg/dl , 2. grupta (kolesterol) 55.6 mg/dl , 3. grupta (kolesterol+probiyotik) 37.1 mg/dl , 4. grupta (kolesterol+prebiyotik) 40.5 mg/dl ve 5. grupta (kolesterol+simbiyotik) 30.5 mg/dl idi.

LDL kolesterol ortalama değerleri; 1. grupta (kontrol) 17.2 mg/dl , 2. grupta (kolesterol) 25.1 mg/dl , 3. grupta (kolesterol+probiyotik) 14 mg/dl , 4. grupta (kolesterol+prebiyotik) 11.9 mg/dl ve 5. grupta (kolesterol+simbiyotik) 10.9 mg/dl idi.

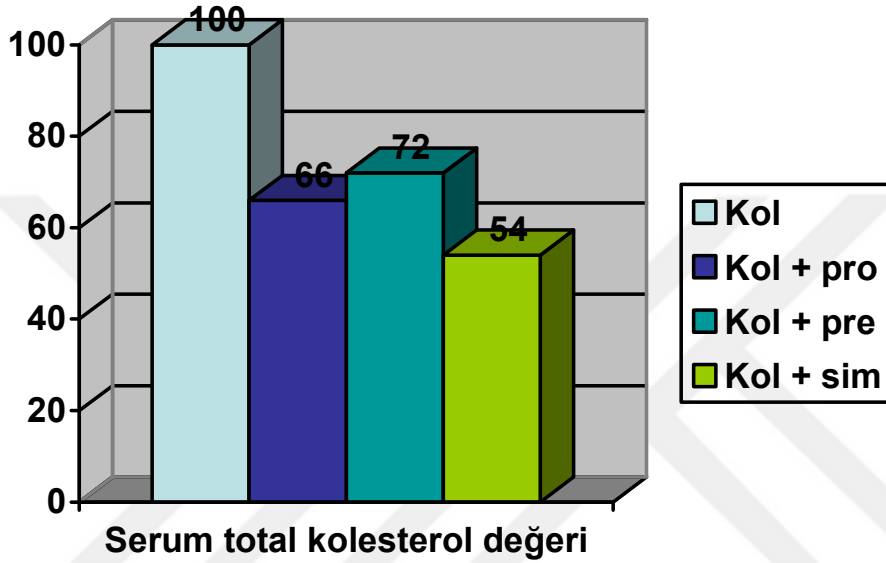
TG ortalama değerleri; 1. grupta (kontrol) 83.6 mg/dl , 2. grupta (kolesterol) 85 mg/dl , 3. grupta (kolesterol+probiyotik) 79.6 mg/dl , 4. grupta (kolesterol+prebiyotik) 80.6 mg/dl ve 5. grupta (kolesterol+simbiyotik) 80.1 mg/dl idi.

HDL kolesterol ortalama değerleri; 1. grupta (kontrol) 17.8 mg/dl , 2. grupta (kolesterol) 11.4 mg/dl , 3. grupta (kolesterol+probiyotik) 15.9 mg/dl , 4. grupta (kolesterol+prebiyotik) 17 mg/dl ve 5. grupta (kolesterol+simbiyotik) 17.5 mg/dl idi.

Gruplar arasında serolojik değerler açısından farklılık değerlendirildiğinde:

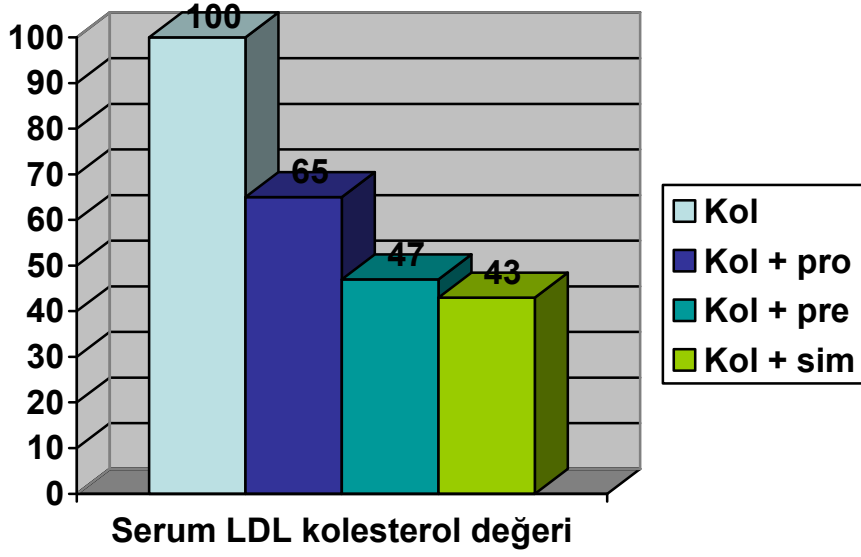
- AST değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,420).
- ALT değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,596).
- Total kolesterol değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.005).
- LDL kolesterol değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.005).
- TG değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,179).
- HDL kolesterol değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.005).

Total kolesterol değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolesterolden zengin gıda grubunda total kolesterol değeri kontrole göre %23 daha fazlaydı ($p=0.030$). Kolesterolden zengin gıda grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında total kolesterol değerinde, probiyotik+kolesterol grubunda %33.3 ($p<0.005$), prebiyotik+kolesterol grubunda %27.2 ($p<0.005$) ve simbiyotik+kolesterol grubunda %45.2 ($p<0.005$) düşüş saptandı.



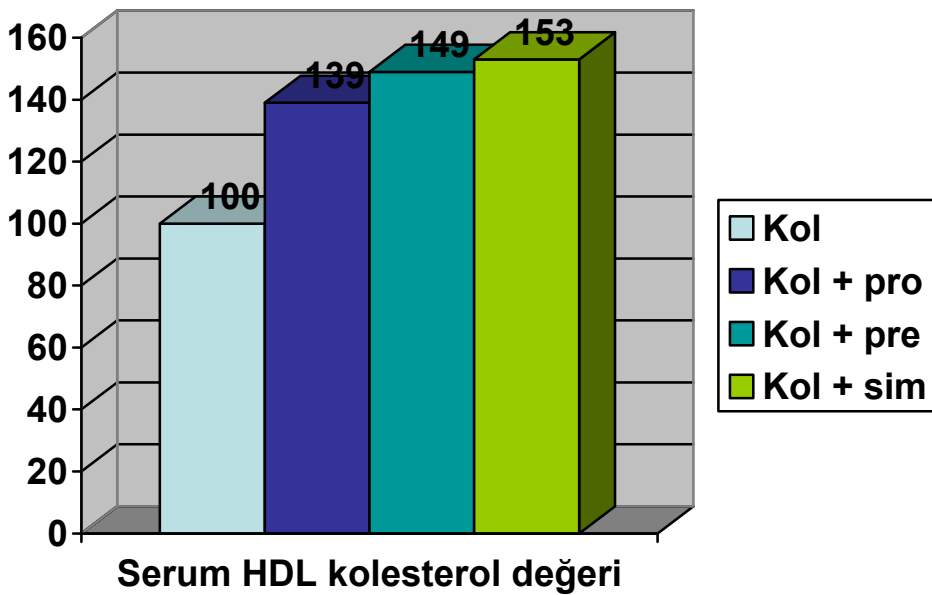
Grafik 1. Her bir grupta ölçülen serum total kolesterol değerleri (%)

LDL kolesterol değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolesterolden zengin gıda grubunda LDL kolesterol değeri kontrole göre %45 daha fazlaydı ($p<0.005$). Kolesterolden zengin gıda grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında LDL kolesterol değerinde, probiyotik+kolesterol grubunda %43.3 ($p<0.005$), prebiyotik+kolesterol grubunda %52.6 ($p<0.005$) ve simbiyotik+kolesterol grubunda %56.6 ($p<0.005$) düşüş saptandı.



Grafik 2. Her bir grupta ölçülen serum LDL kolesterol değerleri (%)

HDL kolesterol değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolesterolden zengin gıda grubunda HDL kolesterol değeri kontrole göre %36 daha düşüktü ($p < 0.005$). Kolesterolden zengin gıda grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında HDL kolesterol değerinde, probiyotik+kolesterol grubunda %39.4 ($p < 0.005$), prebiyotik+kolesterol grubunda %49.1 ($p < 0.005$) ve simbiyotik+kolesterol grubunda %53.5 ($p < 0.005$) artış saptandı.



Grafik 3. Her bir grupta ölçülen serum HDL kolesterol değerleri (%)

4. TARTIŞMA

Geçtiğimiz yüzyılın başlangıcından beri kardiyovasküler mortalitede anlamlı artış görülmüştür. Yüzyıllık süre içinde kardiyovasküler mortalite yaklaşık 15 kat artmış, son zamanlardaki teknolojik ilerlemelere rağmen son iki dekatta azalma gözlenmemiştir. Kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan ölümler halen tüm kanser ölümlerinin yaklaşık iki katı ve tüm nonkardiyovasküler ölümlerin toplamı kadardır, tüm kazalar ise kardiyovasküler ölümlerin sadece %4 oranındadır. Mortalite dışında aterosklerotik hastalıklar sonrasında gelişen morbidite, kişinin yaşam süresini ve kalitesini ciddi düzeyde azaltmaktadır (3).

Koroner kalp hastalıklarının gelişimi için majör risk faktörlerinden birisi yüksek serum kolesterol seviyeleridir (44). Kardiyovasküler hastalıklar kişinin hayat kalitesini ve yaşam süresini bu denli ciddi şekilde etkilerken diğer yandan toplumsal maliyet açısından da önemli sonuçlar doğurmaktadır. Bu açıdan bakıldığında kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinin medikal ve paramedikal anlamda sayısız faydası olduğu aşikardır. Koroner kalp hastalığı ile serum kolesterol seviyeleri arasında 2'ye 1 kuralı geçerlidir. Bu kurala göre; serum kolesterol seviyelerinde %1 düşüş, koroner kalp hastalığı riskini %2 düşürmektedir (44).

Hiperkolesterolemi; lipid peroksidasyonunda artışa sebep olarak oksidatif stresi arttırmakta, okside LDL miktarını arttırarak yüksek kolesterol seviyeleri ile ilişkili majör vasküler zedelenmeye sebep olmaktadır (21). Hiperkolesterolemik durumlar ile ilişkili oksidatif stresin inhibisyonunun önemli bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir. Kolesterol seviyesini düşürmek üzere çok sayıda ilaç kullanılmaktadır, ancak ilaçlarla görülen yan etkiler ve uzun süreli kullanımda ortaya çıkan yüksek maliyet ilaç tedavisinin tekrar sorgulanmasına yol açmıştır. Bu sebeple tedavi edici bitkiler ve bazı gıdalar gündeme gelmiştir.

Ateroskleroz, arter duvarında kolesterol birikiminin neden olduğu patolojik bir olaydır. Arter duvarına penetre olan kolesterol çoğunlukla LDL'den gelir ve hiperkolesterolemi ateroskleroz için majör bir risk faktörüdür. Hiperkolesterolemi ve ateroskleroz arasındaki sebep ve etki ilişkisi, çok sayıda hayvan modeli çalışmasında ve büyük, randomize çift kör klinik çalışmalarda gösterilmiştir (4). Ateroskleroz, kalp (koroner arterler), beyin (karotisler), aort ve periferik arterleri içine alan yaygın bir hastalıktır. Hastanın total kolesterolünü oluşturan lipid fraksiyonlarının kompozisyonlarının kalp hastalığı riski açısından belirleyici olduğu bilinmektedir. Diğer risk faktörlerinin hiçbirinin bulunmadığı durumlarda bile sadece LDL kolesterol yüksekliği koroner kalp hastalığına yol açabilir (42).

Tanımlanan ateroskleroz tablosu göz önüne alındığında primer önlemenin (koroner kalp hastalığı gelişmeden) önemi ortaya çıkmaktadır. Kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, LDL kolesterolde azalma ve HDL kolesterolde artma ile miyokard enfarktüsü oranı, yeni angina vakaları ve koroner arter bypass işlemlerine duyulan gereksinimin azaldığı klasik textbooklara geçmiş kesin bir bilgidir. Kan kolesterol seviyesi ile aterosklerozun boyutu arasında korelasyon olduğu insan ve hayvan modellerinde gösterilmiştir (51).

Kolesterol düşürücü etki çeşitli probiyotiklerle, invivo ve invitro ortamda çalışılmış ve özellikle belirli Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinin kandaki kolesterol seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (2). Bukowska ve ark. simbiyotiklerin lipid metabolizması üzerine etkilerini göstermek için yaptıkları çalışmada; probiyotik bakterinin kalın barsakta diyetle alınan lifleri fermente ettiğini, bu sürecin son ürünü olan özellikle asetik, propiyonik ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin glukoz toleransını arttırdığını ve karaciğerde kolesterol sentezini azalttığını göstermişlerdir (52). Sindirim sistemi anatomisi, fizyolojisi, besin gereksinimleri, absorpsiyon ve metabolik özellikleri insana benzer olduğundan; yeni probiyotik suşları rat, fare, hamster ve domuz deneyleri ile incelenmektedir. Kaushik ve ark. (20), Paik ve ark. (21), Lim ve ark. (22) hayvan deneyleriyle çeşitli probiyotik mikroorganizmaların kolesterol ve trigliserid düzeyini anlamlı olarak düşürdüğünü gösterirken Anderson ve ark. (23) ve Kondo ve ark. (24) insan deneylerinde kolesterol metabolizması üzerine probiyotiklerin faydalı etkilerini göstermişlerdir. Cavallini ve ark. bir hayvan deneyinde probiyotik bakteri ile hiperkolesterolemi tedavisinde etkinliği bilinen bir ilaç olan simvastatini karşılaştırmış; probiyotik bakterinin lipid profilini düzeltmek amacıyla ilaç tedavisine alternatif ya da adjuvan şekilde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (53). Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olduğundan,

probiyotiklerin etkisini kuvvetlendiren prebiyotikler de ilgi odağı olmaya başlamış ve hiperkolesterolemide simbiyotikleri kullanan çalışmalar tasarlanmıştır. Reimer ve Russell (25), Liong ve Shah (26) sadece prebiyotiklerin kullanımı ile kolesterol düşürücü etkiler elde edilebileceğini göstermişlerdir. Kiebling ve ark. (27), Gibson ve Roberfroid (28) ise simbiyotiklerin hiperkolesterolemide faydasını ortaya koymuştur. Literatürde incelenen çalışmaların çoğunluğu probiyotik ve prebiyotiklerin serum kolesterol düzeyi üzerine azaltıcı etkisini gösterse de bazı çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği bilinmelidir (29, 30).

Probiyotik bakterilerin kolesterol düşürücü etkilerinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmiyor olsa da şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucu tespit edilebilen muhtemel mekanizmalar; bazı probiyotik türleri kültür ortamından kolesterolü uzaklaştırabilmeleri, safra asitlerinin dekonjügasyonundan sorumlu olan safra tuzu hidrolaz enzimi bazı probiyotik bakteriler tarafından üretilebilmesi ve bakteriyel fermantasyon ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve tuzları, özellikle propionibakteriumlar tarafından üretilen propionat, karaciğerde kolesterol sentezini sınırlandırılmasıdır (29). Terminal ileum proksimalinde safra tuzu hidrolizi, safra tuzu alımını azaltmakta ve feçeste atılım artmaktadır. Safra asiti kaybı karaciğerde kolesterolü yeni safra asitlerine çevirerek kompanse edilmektedir (44). Bakteriyel fermantasyon ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve tuzları, özellikle propionibakteriumlar tarafından üretilen propionat, karaciğerde kolesterol sentezini sınırlandırmaktadır (29).

P. jensenii BDP11 suşu, asit üretimi, antimikrobiyal aktivite, asit ve safraya dirençli olma, oto ve koaggregasyon, hidrofobisite, epitel yüzeylere tutunmada rol oynayan Eksopolisakkarit üretme ve safralı ve safrasız ortamlarda kolesterol giderimi gibi probiyotik açıdan önemli üstün özellikler gösterdiğinden bu araştırma için seçilmiştir. *P. jensenii* BDP11 suşu pilot çalışmalarda yüksek kolesterol giderimi göstermiştir.

Çalışmamızda prebiyotik olarak Propionibacterium'ların üremelerini stimüle eden 1.4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) kullanılmıştır. DHNA'nın kolonik inflamasyonu azalttığı ve gelişmiş olan inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (54).

Probiyotikler ve prebiyotiklerin tek başına uygulanması ile elde edilen etkileri arttırmak amacıyla ortaya çıkan simbiyotik konsepti, probiyotik ve prebiyotiklerin etkili olduğu birçok patolojide çalışılmış, kolesterol metabolizması üzerine simbiyotiklerin etkisi gösterilmiştir (38, 39). Femia ve ark. tarafından probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin

antitümöral etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; probiyotik ve prebiyotiklerin beraber kullanımı ile sinerjistik değil ek etki sağlandığı belirtilmiştir (40).

5 grupta, probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin hiperkolesterolemik ratlarda serum lipid düzeyleri üstüne etkilerini araştırmayı amaçlayan çalışmamızda:

21 gün süre ile kontrol grubuna normal rat gıdası, diğer gruplara ise normal rat gıdasına ek olarak proje tasarımında planlanan miktarda probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik içeriği verilmiştir. Literatürde hiperkolesterolemik etkiyi gösterebilmek amacıyla; lipid metabolizması insana benzeyen rat, fare, hamster ve domuz ile yapılmış çok sayıda çalışma olmasına karşın, giderek artan miktarda insan çalışması da mevcuttur (55). Çalışma süresi önceden yapılmış olan deneysel çalışmalar, özellikle ratlarla yapılanlar, dikkate alınarak belirlenmiştir. Nguyen ve ark. hiperkolesterolemik ratlara 14 gün süre ile *Lactobacillus plantarum* PH04 uygulamış (56), Park ve ark. ise ratlara 21 gün süre ile hem probiyotik hem de kolesterollü gıda verip hiperkolesterolemiyi indüklemiştir (57). Hiperkolesterolemi oluşumunu indükleyen benzer çalışmalarda 28 gün, 35 gün ve 6 hafta süre ile probiyotik ve kolesterollü gıda uygulanması ile lipid profili bozulmuş ve probiyotik etkisi araştırılmıştır (21, 58, 59). Lipid metabolizması üzerine sadece prebiyotiklerin etkilerini araştırmayı amaçlayan çalışmalarda, deney süresi daha uzun tutulmuştur. 8 ve 16 hafta süre ile ratların prebiyotikle beslenmeleri sonucunda lipid metabolizması üzerine anlamlı etkiler elde edilmiştir (60, 61). Sadece prebiyotik kullanımı göz önünde bulundurulduğu zaman, hiperkolesterolemi üzerine etkilerinin daha dolaylı olduğu düşünülen prebiyotiklerle yapılan çalışmalarda uygulama süresinin uzun tutulması anlamlı olabilir, ancak bu çalışmada prebiyotik, probiyotik ve simbiyotiklerle kombine etki planlandığı için literatür ile uyumlu olan 21 günlük sürenin yeterli olacağı düşünülmüştür.

Hiperkolesterolemi gelişimi açısından değerlendirildiğinde; total kolesterol seviyesi açısından kontrol grubuna göre kolesterollü gıda grubundaki artış istatistiksel yönden anlamlı değil iken ($p=0.030$), LDL kolesteroldeki artış ve HDL kolesteroldeki düşüş istatistiksel yönden anlamlıdır ($p<0.05$). Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda çalışma için planlanmış olan 21 günlük sürenin hiperkolesterolemi gelişimini sağlamada yeterli olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada, literatürdeki benzer çalışmalarda kullanılmamış olan AST ve ALT serum düzeyleri çalışılmış ve hepatosteatoz gelişimi var ise kolaylıkla değerlendirilebilmek amaçlanmıştır. İstatistik sonuçlarına göre AST değerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği ($p=0,420$), aynı şekilde ALT değerinin de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği ($p=0,596$) görülmüştür. Paik ve ark. yüksek kolesterolli diyet ile hiperkolesterolemi oluşturulmuş ratlarda *Bacillus polyfermenticus* SCD'nin ratlarda lipid metabolizmasına etkilerini incelemiş; serum TG ve HDL kolesterol seviyelerinde farklılık saptanmamış, kolesterol düzeyindeki düşüş istatistiksel anlamlı bulunmazken, LDL kolesterol, hepatik total kolesterol ve hepatik TG düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı düşüş gözlenmiştir (21). Bu çalışmanın 6 hafta sürdüğü düşünüldüğünde, hepatik kolesterol seviyelerinde kontrole göre düşüş sağlayacak derecede hepatosteatoz gelişiminin süre bağımlı olduğu düşünülebilir. Literatürde deneysel çalışmalarda bu durumu netleştirecek veriler bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda AST ve ALT değerleri açısından anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.

Total kolesterol değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0.005$). Total kolesterol değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolesterolden zengin gıda grubunda total kolesterol değeri kontrole göre %23 daha fazlaydı ($p=0.030$). Kolesterolden zengin gıda grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında total kolesterol değerinde, probiyotik+kolesterol grubunda %33.3 ($p<0.005$), prebiyotik+kolesterol grubunda %27.2 ($p<0.005$) ve simbiyotik+kolesterol grubunda %45.2 ($p<0.005$) düşüş saptandı. Ratlarla yapılan benzer hayvan çalışmalarında probiyotik uygulanması ile total kolesterol değerlerinde %2.4, %7, %21, %25, %50.3 oranında düşüş sağlanmış olup, bu çalışmada elde edilen değerler literatür ile uyumludur (23, 56-59). Literatürde sadece prebiyotiklerin kolesterol düşürücü etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda Brighenti ve ark. %5.4 düşüş saptarken, Mortensen ve ark. %29.7 ve Wang ve ark. %32.8 düşüş bildirmiştir. Çalışmamızda saptanan %27.2 düşüş literatür ile uyumludur. Simbiyotiklerle yapılan çalışmalarda total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş saptanmış olup çalışmamızın sonuçları ile uyumludur (48, 62).

LDL kolesterol değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0.005$). LDL kolesterol değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolesterolden zengin gıda grubunda LDL kolesterol değeri kontrole göre %45 daha fazlaydı ($p<0.005$). Kolesterolden zengin gıda grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında LDL kolesterol değerinde,

probiyotik+kolesterol grubunda %43.3 ($p<0.005$), prebiyotik+kolesterol grubunda %52.6 ($p<0.005$) ve simbiyotik+kolesterol grubunda %56.6 ($p<0.005$) düşüş saptandı. Abd El-Gawad ve ark. probiyotik kullanımı ile LDL kolesterol değerinde %56.3, Fukushima ve ark. %42 düşüş göstermişlerdir. Prebiyotik kullanan çalışmalarda LDL değerinde %25.9 (61) ve %27.5 (60) oranında gerileme saptanmış olup, simbiyotiklerle yapılan çalışmalarda anlamlı düşüş saptanmıştır (48, 62).

HDL kolesterol değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0.005$). HDL kolesterol değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolesterolden zengin gıda grubunda HDL kolesterol değeri kontrole göre %36 daha düşüktü ($p<0.005$). Kolesterolden zengin gıda grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında HDL kolesterol değerinde, probiyotik+kolesterol grubunda %39.4 ($p<0.005$), prebiyotik+kolesterol grubunda %49.1 ($p<0.005$) ve simbiyotik+kolesterol grubunda %53.5 ($p<0.005$) artış saptandı. Hayvan deneyi modelinde HDL kolesterol Paik ve ark. tarafından çalışılmış olup LDL değerinde anlamlı düşüş saptanırken, kolesterol değerindeki düşüş istatistiksel anlam oluşturmamış, TG ve HDL değerleri çalışma sonunda etkilenmemiştir (21). Xiao ve ark. hiperkolesterolemik insanlarla planladıkları çalışmalarında probiyotik uygulaması ile total kolesterol, LDL ve TG değerlerinde anlamlı düşüş saptamış, aynı zamanda HDL değerinde %14.5 oranında anlamlı artış bildirmişlerdir (63). Kiessling ve ark. simbiyotik çalışmasında total kolesterol ve LDL değerlerinde değişiklik görülmez iken HDL değerinde anlamlı artış bildirmiş ve “aterojenite indeksi” olarak tanımlanan LDL/HDL oranındaki azalmanın kardiyovasküler riski azalttığı yorumunu yapmışlardır (27). Bu çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda sadece HDL değerindeki artışın bile kardiyovasküler risk açısından anlamlı olduğunu söylemek yanlış olmaz. Literatürdeki hayvan modelleri içinde, sadece çalışmamızın HDL değerinde anlamlı artışla sonuçlanması dikkate değerdir.

Çalışmamızda TG değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0,179$). Bu durum yayınlanmış diğer araştırmaların bir çoğuna zıt olup; Nguyen ve ark, Abd El-Gawad ve ark, Xiao ve ark. ve Wang ve ark. TG değerlerinde anlamlı düşüş saptamıştır (56, 59, 60, 63). Diğer yandan Hatakka ve ark ve Simons ve ark. ise çalışmamıza paralel sonuçlar bildirmiştir (29, 64). Olumsuz sonuçlar örneklem küçüklüğüne bağlanabileceği gibi, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kullanılmamış olan probiyotik *P. jensenii* BDP11 suşu ve prebiyotik DHNA'nın etki profilindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Kolesterol düşürücü etkiler açısından; probiyotik olarak laktik asit bakterileri, bifidobakterler ve enterokoklar, prebiyotik olarak inülin ve fruktanlar literatür desteğinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada pilot araştırmalarda safra içeren ortamlarda yüksek kolesterol giderimi göstermiş olan *P. jensenii* BDP11 suşunun 10^{10} CFU/ml'lik konsantrasyonda 30°C'de anaerobik inkübasyonu sonucu elde edilen taze ve canlı kültürleri ile *Propionibacterium*'ların üremelerini stimüle eden 1.4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) kullanılmış ve literatürde prebiyotik, probiyotik ve simbiyotiklerin kolesterol düşürücü etkilerini araştıran çalışmalar arasında kullanılan probiyotik ve prebiyotik çeşidinin farklılığı açısından bilinen ilk araştırma olmuştur. Literatürde kolesterol düşürücü etkileri çokça araştırılmış probiyotik ve prebiyotiklerden farklı olması açısından bu çalışmanın özel bir önemi vardır.

5. SONUÇ

Bu çalışmada hiperkolesterolemi oluşturulmuş ratlarda, probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerle lipid profilinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiş olup, önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da, literatürde önceden kullanılmamış olan *P. jensenii* BDP11 suşu ve DHNA ile planlanmış olması ilgi çekicidir. Literatür desteği bulunmayan *P. jensenii* BDP11 suşu ve DHNA'nın kolesterol düşürücü etkisinin diğer probiyotik ve prebiyotiklere göre üstün ve/veya zayıf yönlerinin araştırılması için farklı deneysel tasarımlar ışığında ilerleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. [Mann GV](#). Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. Am J Clin Nutr 1974 ;27(5): 464-469.
2. [de Roos NM](#), [Katan MB](#). Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. Am J Clin Nutr 2000;71(2): 405-411.
3. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M ve ark. İç hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, s:1891-1908, 2007.
4. Goldman L, Ausiello D. Cecil: Textbook of medicine. 22. baskı. Güneş Kitabevi, s:383-388, 2004.
5. Gill HS, Guarner F. [Probiotics and human health: a clinical perspective](#). Postgrad Med J 2004;80(947): 516-526.
6. [Sanders ME](#). Probiotics: definition, sources, selection, and uses. Clin Infect Dis 2008;46(2): 58-61.
7. [Katayama M](#), [Xu D](#), [Specian RD](#), [Deitch EA](#). Role of bacterial adherence and the mucus barrier on bacterial translocation: effects of protein malnutrition and endotoxin in rats. [Ann Surg](#) 1997;225(3): 317-326.
8. [Ocaña VS](#), [Pesce De Ruiz Holgado AA](#), [Nader-Macías ME](#). Characterization of a bacteriocin-like substance produced by a vaginal Lactobacillus salivarius strain. Appl Environ Microbiol 1999;65(12): 5631-5635.
9. [Ishibashi N](#), [Yamazaki S](#). Probiotics and safety. Am J Clin Nutr 2001;73(2): 465-470.
10. [Vanderpool C](#), [Yan F](#), [Polk DB](#). Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2008;14(11): 1585-1596.

11. [Wichers H](#). Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease? *Anal Bioanal Chem* 2009;395(1): 37-45.
12. [Juntunen M](#), [Kirjavainen PV](#), [Ouwehand AC](#), [Salminen SJ](#), [Isolauri E](#). Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(2): 293-296.
13. [Bezkorovainy A](#). Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2): 399-405.
14. [Osman N](#), [Adawi D](#), [Molin G](#), [Ahrne S](#), [Berggren A](#), [Jeppsson B](#). Bifidobacterium infantis strains with and without a combination of oligofructose and inulin (OFI) attenuate inflammation in DSS-induced colitis in rats. *BMC Gastroenterol* 2006, 6:31.
15. [Song HJ](#), [Kim JY](#), [Jung SA](#), [Kim SE](#), [Park HS](#), [Jeong Y](#), [Hong SP](#), [Cheon JH](#), [Kim WH](#), [Kim HJ](#), [Ye BD](#), [Yang SK](#), [Kim SW](#), [Shin SJ](#), [Kim HS](#), [Sung JK](#), [Kim EY](#). Effect of probiotic Lactobacillus (Lacidofil® cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Med Sci* 2010;25(12): 1784-1791.
16. [Sang LX](#), [Chang B](#), [Zhang WL](#), [Wu XM](#), [Li XH](#), [Jiang M](#). Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16(15): 1908-1915.
17. [Davis CD](#), [Milner JA](#). Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem* 2009;20(10):743-752.
18. [Prisciandaro L](#), [Geier M](#), [Butler R](#), [Cummins A](#), [Howarth G](#). Probiotics and their derivatives as treatments for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12): 1906-1914.
19. [Klaver FA](#), [van der Meer R](#). The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacilli and Bifidobacterium bifidum is due to their bile salt-deconjugating activity. *Appl Environ Microbiol* 1993;59(4): 1120-1124.

20. [Kaushik JK](#), [Kumar A](#), [Duary RK](#), [Mohanty AK](#), [Grover S](#), [Batish VK](#). Functional and probiotic attributes of an indigenous isolate of *Lactobacillus plantarum*. *PLoS One* 2009;4(12): e8099.
21. [Paik HD](#), [Park JS](#), [Park E](#). Effects of *Bacillus polyfermenticus* SCD on lipid and antioxidant metabolisms in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Biol Pharm Bull* 2005;28(7): 1270-1274.
22. [Lim HJ](#), [Kim SY](#), [Lee WK](#). Isolation of cholesterol-lowering lactic acid bacteria from human intestine for probiotic use. *J Vet Sci* 2004;5(4): 391-395.
23. [Anderson JW](#), [Gilliland SE](#). Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr* 1999;18(1): 43-50.
24. [Kondo S](#), [Xiao JZ](#), [Satoh T](#), [Odamaki T](#), [Takahashi S](#), [Sugahara H](#), [Yaeshima T](#), [Iwatsuki K](#), [Kamei A](#), [Abe K](#). Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74(8):1656-1661.
25. [Reimer RA](#), [Russell JC](#). Glucose tolerance, lipids, and GLP-1 secretion in JCR:LA-cp rats fed a high protein fiber diet. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(1): 40-46.
26. [Liong MT](#), [Shah NP](#). Optimization of cholesterol removal by probiotics in the presence of prebiotics by using a response surface method. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(4):1745-1753.
27. [Kiessling G](#), [Schneider J](#), [Jahreis G](#). Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(9): 843-849.
28. Gibson GR, Roberfroid MB. [Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics](#). *J Nutr* 1995;125(6): 1401-1412.
29. [Hatakka K](#), [Mutanen M](#), [Holma R](#), [Saxelin M](#), [Korpela R](#). *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J Am Coll Nutr* 2008;27(4): 441-447.

30. [St-Onge MP](#), [Farnworth ER](#), [Savard T](#), [Chabot D](#), [Mafu A](#), [Jones PJ](#). Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2002;2: 1.
31. [Lesbros-Pantoflickova D](#), [Corthésy-Theulaz I](#), [Blum AL](#). Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr* 2007;137: 812-818.
32. [Montalto M](#), [Curigliano V](#), [Santoro L](#), [Vastola M](#), [Cammarota G](#), [Manna R](#), [Gasbarrini A](#), [Gasbarrini G](#). Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006;12(2): 187-191.
33. [Resta SC](#). Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J Physiol* 2009;587(17): 4169-4174.
34. [Kirjavainen PV](#), [Arvola T](#), [Salminen SJ](#), [Isolauri E](#). Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 2002;51(1): 51-55.
35. [Kruse HP](#), [Kleessen B](#), [Blaut M](#). Effects of inulin on faecal bifidobacteria in human subjects. *Br J Nutr* 1999;82(5): 375-382.
36. [Cani PD](#), [Joly E](#), [Horsmans Y](#), [Delzenne NM](#). Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(5): 567-572.
37. [Luo J](#), [Van Yperselle M](#), [Rizkalla SW](#), [Rossi F](#), [Bornet FR](#), [Slama G](#). Chronic consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000;130(6): 1572-1577.
38. [Umeki M](#), [Oue K](#), [Mochizuki S](#), [Shirai Y](#), [Sakai K](#). Effect of Lactobacillus rhamnosus KY-3 and cellobiose as synbiotics on lipid metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2004;50(5):330-334.
39. [Ooi LG](#), [Ahmad R](#), [Yuen KH](#), [Liong MT](#). Lactobacillus acidophilus CHO-220 and inulin reduced plasma total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol via alteration of lipid transporters. *J Dairy Sci* 2010;93(11):5048-5058.

40. Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, Clune Y, Collins KJ, Paglierani M, Caderni G. [Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats.](#) Carcinogenesis 2002;23(11): 1953-1960.
41. Montgomery, Conway, Spector ve ark. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım, 6. Baskı, Palme Yayıncılık, s:295-382, 2007.
42. Mcphee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment. Lange, Mc Graw Hill, s:1123-1133, 2010.
43. Griffin BP, Topol EJ. Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı, 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, s:564-576, 2000.
44. [Pereira DI](#), [McCartney AL](#), [Gibson GR](#). An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt-hydrolyzing Lactobacillus fermentum strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. Appl Environ Microbiol 2003;69(8): 4743-4752.
45. [Jones ML](#), [Chen H](#), [Ouyang W](#), [Metz T](#), [Prakash S](#). Microencapsulated Genetically Engineered Lactobacillus plantarum 80 (pCBH1) for Bile Acid Deconjugation and Its Implication in Lowering Cholesterol. J Biomed Biotechnol 2004;2004(1): 61-69.
46. [Lee J](#), [Kim Y](#), [Yun HS](#), [Kim JG](#), [Oh S](#), [Kim SH](#). Genetic and proteomic analysis of factors affecting serum cholesterol reduction by Lactobacillus acidophilus A4. Appl Environ Microbiol 2010;76(14): 4829-4835.
47. [Chiang YR](#), [Ismail W](#), [Heintz D](#), [Schaeffer C](#), [Van Dorsselaer A](#), [Fuchs G](#). Study of anoxic and oxic cholesterol metabolism by Sterolibacterium denitrificans. J Bacteriol 2008;190(3): 905-914.
48. [Liong MT](#), [Dunshea FR](#), [Shah NP](#). Effects of a synbiotic containing Lactobacillus acidophilus ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets. Br J Nutr 2007;98(4): 736-744.

49. [Kim M](#), [Shin HK](#). The water-soluble extract of chicory influences serum and liver lipid concentrations, cecal short-chain fatty acid concentrations and fecal lipid excretion in rats. *J Nutr* 1998;128(10): 1731-1736.
50. [Trautwein EA](#), [Rieckhoff D](#), [Erbersdobler HF](#). Dietary inulin lowers plasma cholesterol and triacylglycerol and alters biliary bile acid profile in hamsters. *J Nutr* 1998;128(11): 1937-1943.
51. Daley SJ, Klemp KF, Guyton JR, Rogers KA. [Cholesterol-fed and casein-fed rabbit models of atherosclerosis. Part 2: Differing morphological severity of atherogenesis despite matched plasma cholesterol levels.](#) *Arterioscler Thromb* 1994;14(1): 105-141.
52. [Bukowska H](#), [Pieczul-Mróz J](#), [Jastrzebska M](#), [Chelstowski K](#), [Naruszewicz M](#). Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis* 1998;137(2): 437-438.
53. [Cavallini DC](#), [Bedani R](#), [Bomdespacho LQ](#), [Vendramini RC](#), [Rossi EA](#). Effects of probiotic bacteria, isoflavones and simvastatin on lipid profile and atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: a randomized double-blind study. *Lipids Health Dis* 2009;8: 1.
54. [Okada Y](#), [Tsuzuki Y](#), [Miyazaki J](#), [Matsuzaki K](#), [Hokari R](#), [Komoto S](#), [Kato S](#), [Kawaguchi A](#), [Nagao S](#), [Itoh K](#), [Watanabe T](#), [Miura S](#). *Propionibacterium freudenreichii* component 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) attenuates dextran sodium sulphate induced colitis by modulation of bacterial flora and lymphocyte homing. *Gut* 2006;55(5): 681-688.
55. [Ooi LG](#), [Liong MT](#) Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci* 2010;11(6): 2499-2522.
56. [Nguyen TD](#), [Kang JH](#), [Lee MS](#). Characterization of *Lactobacillus plantarum* PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *Int J Food Microbiol* 2007;113(3): 358-361.
57. [Park YH](#), [Kim JG](#), [Shin YW](#), [Kim SH](#), [Whang KY](#). Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *J Microbiol Biotechnol* 2007; 17(4):655-662.

58. Fukushima M, Yamada A, Endo T, Nakano M. Effects of a mixture of organisms, *Lactobacillus acidophilus* or *Streptococcus faecalis* on D6-desaturase activity in the livers of rats fed a fat and cholesterol-enriched diet. *Nutrients* 1999;15: 373-378.
59. Abd El-Gawad IA, El-Sayed EM, Hafez SA, El-Zeini HM, Saleh FA. The hypocholesterolaemic effect of milk yoghurt and soy yoghurt containing bifidobacteria in rats fed on a cholesterol-enriched diet. *Int. Dairy J* 2005;15: 37-44.
60. Wang SJ, Yu JL, Liu HY, Chen WP. Characterisation and preliminary lipid-lowering evaluation of starch from Chinese yam. *Food Chem* 2008;108: 176-181.
61. Mortensen A, Poulsen M, Frandsen H. Effect of long-chained fructan Raftilose ® HP on blood lipids and spontaneous atherosclerosis in low density receptor knockout mice. *Nutr Res* 2002;22: 473-480.
62. Schaafsma G, Meuling WJA, van Dokkum W, Bouley C. Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998;52: 436-440.
63. [Xiao JZ](#), [Kondo S](#), [Takahashi N](#), [Miyaji K](#), [Oshida K](#), [Hiramatsu A](#), [Iwatsuki K](#), [Kokubo S](#), [Hosono A](#). Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *J Dairy Sci* 2003;86(7): 2452-2461.
64. Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metabolism Cardiovas Dis* 2006;16: 531-535.

7. ÖZGEÇMİŞ

Sude Hatun AKTİMUR, 25.04.1981 tarihinde Mersin’de doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Mersin’de tamamladı. 30.06.2006 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu. 25.06.2007 tarihinde Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’ne başladı. Halen aynı klinikte iç hastalıkları asistanı olarak görev yapmaktadır.

