

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERKOLESTEROLEMİ OLUŞTURULMUŞ FARELERDE
KEFİRİN ve STATİN İÇERİKLİ İLAÇLARIN KOLESTEROL
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kadir ALKIŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Aysel GÜVEN

EYLÜL 2009

KARS

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERKOLESTEROLEMİ OLUŞTURULMUŞ FARELERDE
KEFİRİN ve STATİN İÇERİKLİ İLAÇLARIN KOLESTEROL
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kadir ALKIŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Aysel GÜVEN

EYLÜL 2009

KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Kadir ALKIŞ'ın yüksek lisans tezi olarak hazırladığı **“Hiperkolesterolemi oluşturulmuş farelerde kefirin ve statin içerikli ilaçların kolesterol üzerine etkilerinin araştırılması”** adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ile kabul edilmiştir.

...../...../2009

Adı Soyadı

İmza

Başkan :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../2009 tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdullah DOĞAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu araştırma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır. Çalışmada Hiperkolesterolemi oluşturulmuş farelerde kefirin ve statin içerikli ilaçların kolesterol üzerine etkileri araştırılmıştır.

Tez çalışmam boyunca bana her türlü desteği sağlayan, çalışmamın her aşamasında deneyim ve tecrübelerini aktaran, bilgi ve önerileri ile beni her konuda yönlendiren danışman hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel GÜVEN'e teşekkür ederim.

Lisansüstü eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen Dyt. Dr. Barış ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca deney aşamalarında yardımcı olan tüm yüksek lisans arkadaşlarıma ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Kars-2009

Kadir ALKIŞ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ ve GENEL İLGİLER	1
1. 1. Kolesterolün Yapısı	2
1. 2. İnsan Organizmasında Kolesterol	4
1. 3. Kolesterolün Kanda Taşınma İşlemi	5
1. 3. 1. Plazma Lipoproteinleri	5
1. 3. 1. 1. Şilomikronlar (CM)	6
1. 3. 1. 2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)	6
1. 3. 1. 3. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)	6
1. 3. 1. 4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)	8
1. 4. Diyetle Alınan Kolesterolün Vücut Üzerindeki Etkisi	8
1. 5. Kan Kolesterolü ve Kalp Damar Hastalıkları	8
2. KEFİR	12
3. STATİNLER	14
3.1. Statinlerin Yapısı ve Özellikleri	14
3.1.1. Statinlerin Kimyası ve Fonksiyonel Özellikleri	15
3.1.2. Etki Mekanizmaları	16
3.1.3. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri	18
4. MATERYAL ve METOT	20
4.1. MATERYAL	20
4.1.1. Deney Hayvanı Materyali	20
4.1.2. Standart Fare Yemi	21
4.1.3. Kolesterol	21

4.1.4. Kefir	21
4.1.5. Statin	21
4.1.6. Kullanılan kitler ve kimyasal malzemeler	22
4.1.7. Kullanılan alet ve ekipmanlar	22
4.2. METOT	23
4.2.1. Farelerin deney çalışmalarına hazırlanması	23
4.2.2. Farelerden kan alınması ve ölçümlere hazırlanması	23
5. BULGULAR	24
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	27
7. KAYNAKLAR	30
8. ÖZGEÇMİŞ	36

ÖZET

HİPERKOLESTEROLEMİ OLUŞTURULMUŞ FARELERDE KEFİRİN VE STATİN İÇERİKLİ İLAÇLARIN KOLESTEROL ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada hiperkolesterolemi oluşturulmuş farelerde kefirin ve statin içeren ilaçların kolesterol üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada hiperkolesterolemi oluşturmak amacıyla *Swiss albino* tipi fareler belli gruplara ayrılarak kolesterol enjeksiyonu yapıldı. Fareler her bir grupta 12'şer adet olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi. İkinci, üçüncü ve dördüncü gruba 15 gün süreyle kolesterol enjeksiyonu yapılarak hiperkolesterolemi oluşturuldu. İkinci grup ise kolesterol kontrol olarak belirlendi. Son iki grup ise kefir kontrol ve statin kontrol olarak belirlendi. Hiperkolesterolemi oluştuktan sonra 15 boyunca ikinci gruba kolesterol, üçüncü gruba kolesterol ve kefir, dördüncü gruba kolesterol ve statin, beşinci gruba kefir, altıncı gruba statin verildi. Çalışmanın sonunda açlık kanları alınarak otoanalizör de kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol ölçümleri yapıldı. Ölçümler sonucunda kefirin ve statin içeren ilaçların kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol değerlerini birbirlerine yakın oranlarda düşürdüğü belirlendi. Ve HDL-kolesterol değerlerinin kontrol gruplarına göre yükseldiği belirlendi.

Anahtar kelimeler; hiperkolesterolemi, kefir, statin

ABSTRACT

RESEARCHING THE EFFECTS ON CHOLESTEROL OF KEFIR AND THE MEDICINES INCLUDING STATIN ON MICE CONSTITUTED THE HYPERCHOLESTEROLEMIA

In this study it has been aimed that researching the effects on cholesterol of kefir and the medicines including kefir statin on mice constituted the hypercholesterolemia. In study, to constitute hypercholesterolemia, by *Swiss albino* mice have been injected cholesterol in these grove 12 mice in every group. First group has been determined as control group. Second, third and fourth groups have been injected during 15 days and hypercholesterolemia has been constituted. Second group has been determined as cholesterol control. The last two groups have been determined as kefir control and statin control. After hypercholesterolemia had been constituted during 15 days, cholesterol to second group, cholesterol and kefir to third group, cholesterol and statin to fourth group, kefir to fifth group, statin to sixth group have been given. In the end of the study, by taken fasting blood samples on autoanalyzer, cholesterol, trigliserid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol have been measured. In the end of the measurements, it has been determined that kefir and medicine including statin has decreased cholesterol, trigliserid and LDL-cholesterol values in near proportion to each other as the control groups. And LDL-cholesterol values have been determined increased as the control groups.

Keywords; hypercholesterolemia, kefir, statin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.1. Kolesterolün Yapısı	3
Şekil 1.1.2.Kolesterolün Yapısı	3
Şekil 1.3.1. Lipoproteinlerin genel yapısı	6
Şekil 1.3.1.3. LDL partiküllerinin alım ve yıkımı	7
Şekil 1.5.1. Normal insan karaciğerinde LDL reseptörlerinin durumu	10
Şekil 1.5.2 Bireysel ve aileden gelen hiperkolesterolemi’de karaciğer LDL reseptörleri	10
Şekil 1.5.3 Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen bireylerde LDL reseptörlerinin durumu	11
Şekil 3.1.1: Simvastatinin kimyasal yapısı	16

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Gruplara Göre Deneysel Uygulamalar ve Beslenme Şekilleri	20
Tablo 2: Kontrol grubu ve kolesterol kontrol grubu (hiperkolesterolemili grup) arasındaki kolesterol değerleri	24
Tablo 3: Hiperkolesterolemi üzerine Kefirin ve Simvastatinin etkileri	24
Tablo 4: Trigliserit üzerine Kefirin ve Simvastatinin etkileri	25
Tablo 5: HDL-kolesterol üzerine Kefirin ve Simvastatinin etkileri	25
Tablo 6: LDL-kolesterol üzerine kefirin ve simvastatinin etkileri	26

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Kefir tanelerinin görünümü	6
--	----------

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

SİMGELER

ACIKLAMA

µg	mikrogram
mg	miligram
w/w	Ağırlıkça Yüzde
dl	desilitre
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
IDL	ara yoğunluklu lipoprotein
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein
HMGCoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
CO₂	karbondioksit
MDA	malondialdehit
GSH	glutatyon

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Kolesterol, hayvanlar alemindeki tüm canlıların hücre membranında bulunan ve insan metabolizmasında önemli rol oynayan organik bir maddedir. Kanda ve bütün organizmada belirli miktarda kolesterol bulunur. Safra asitleri ile cinsiyet ve adrenalin hormonları gibi bazı steroid hormonların biyosentezinde kolesterol gereklidir. Vücuda gıda maddeleri yolu ile giren ve bağırsaklarda absorbe edilen kolesterolden çok daha fazlası aslında vücut tarafından ihtiyaca bağlı olarak sentezlenmektedir [1].

Yetişkin normal bir insanın vücudunda yaklaşık 150 g kolesterol bulunmaktadır. Dışkı ve diğer yollarla meydana gelen kayıpları karşılamak için ise vücut tarafından günde 750-1500 mg kolesterol sentez edilmektedir. Kolesterol, ince bağırsaklarda (safra asitlerinde olduğu gibi) diyetle alınan yağ absorpsiyonunu sağlar, hücre zarları ve sinirlerin temel bileşenlerinden biridir, böbrek üstü bezi korteksindeki steroid hormonları ile D vitamininin öncül maddesi olup, genç memelilerin gelişimi ve büyümesi için temel bir maddedir. Ayrıca kolesterolün karaciğerdeki yıkım ürünü olan safra tuzları yağların sindirimini gerçekleştirir [2].

Süt yağının doğal bir bileşeni olan kolesterol bütün hayvan türlerinin sütlerinde bulunmaktadır. İnsanlarda artan kolesterol miktarı hiperkolesterolemiye yol açabilmekte ve bu da koroner kalp hastalığında risk faktörü kabul edilmektedir. Örneğin; plazmada kolesterolün artması dolaşım sisteminde atherosklerotik değişikliklerin oluşumunu hızlandırmaktadır [3].

İnsan organizmasında kolesterol sentezi geri beslemeli (feedback) olarak kontrol edilmektedir. Buna ilaveten diyet kolesterolü alımındaki artış endojen kolesterol sentezini % 20 azaltmaktadır. Diyetle alınan kolesterol oranı insan vücudunda, intestinal absorpsiyonun düşük olması, endojen sentezin baskısı, sterol sentezinin artması ve dokularda biriktirilen kolesterolün artmasıyla kontrol edilmektedir. Bu nedenle çoğu insanda diyetle alınan kolesterolün etkisi pek fazla olmadığı

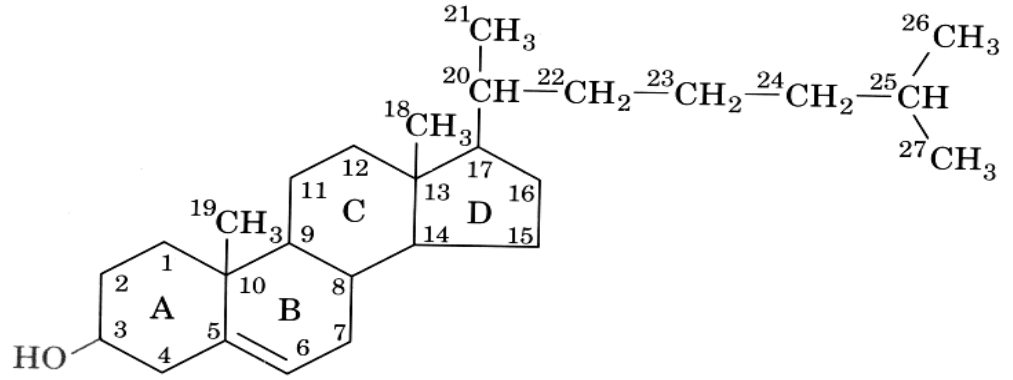
belirlenmektedir. Besinlerle yüksek düzeyde kolesterol alımını takiben gönüllülerin yalnızca % 31' inin serum kolesterolünde artış gözlenmiştir. Buradan çoğu insanın bir kontrol mekanizmasına sahip olduğu ve bu mekanizmanın serum kolesterolünü oldukça sabit bir düzeyde tutabildiği sonucu çıkarılabilir [2].

Kalp hastalıklarının ortaya çıkmasında beslenmenin yanı sıra çok sayıda risk faktörü rol oynamaktadır. Şişmanlık, yüksek kalorili besin tüketimi, yüksek tansiyon, sigara içme, şeker hastalığı, genetik faktörler, vücut aktivitesinin azlığı, immunolojik olaylar, psikolojik durum, yaş, cinsiyet, meslek, stres, aşırı kahve içimi, çevre kirliliği, bazı ilaçlar v.b. gibi bir dizi geniş faktörlerin etkili olabileceği belirtilmektedir. Bugün pek çok ülkede yapılan araştırmalarda, her yıl koroner kalp hastalıkları nedeniyle meydana gelen ölümlerin, kanserle meydana gelenlerle eşdeğer olduğu görülmüştür. Kalp damar hastalıklarının seyri izlendiğinde, bu hastalarda kan kolesterol seviyelerinin sürekli yüksek olması kolesterol molekülünün sorgulanmasına neden olmuştur. Kalp damar hastalıklarından hayatını kaybedenlerde ve kanda yüksek kolesterol saptanan kişilerde damar tıkanıklığı nedeniyle felçler olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemden sonra tıp çevrelerinde kolesterolün kandaki seviyesinin mutlaka düşürülmesi gerektiği ileri sürülmüştür [4].

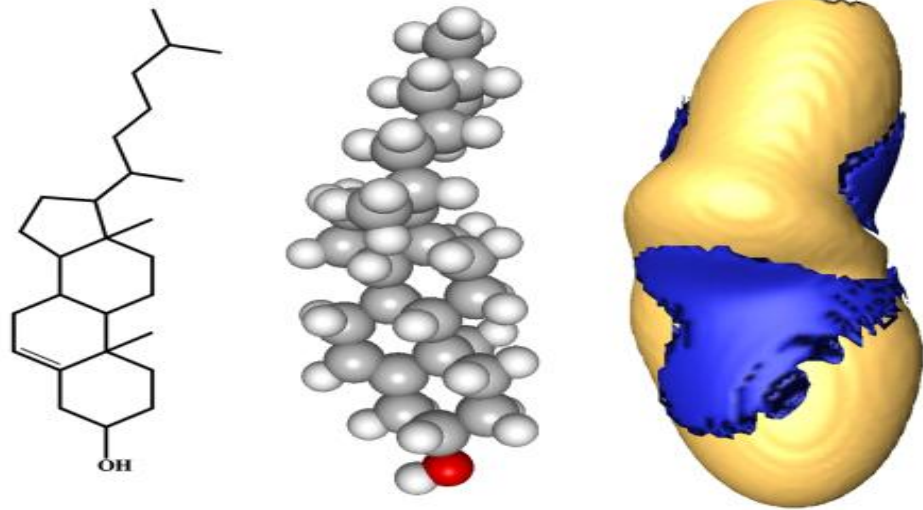
1. 1. Kolesterolün Yapısı

1815 yılında Fransız kimyacı M.E. Chevreul tarafından bulunan kolesterolün yapısının açıklanması ve biyosentez şekillerinin açıklanması günümüze kadar devam etmiştir. 20. yy başladığında kolesterol izole edilmiş ve kısmen tanımlanmıştır. Ancak yapısı hakkında yeterli bilgi elde edilememiştir. Bundan sonraki yüzyılda kolesterolün yapısı açıklanmış, biyosentez yolları bulunmuş ve kolesterol metabolizmasını düzenleyen mekanizma açıklanmıştır [5].

Kolesterolün yapısı, karbonları sırayla numaralanmış olan dört adet birleşik halka (alfabenin ilk dört harfi ile gösterilirler) ve D halkasına tutunmuş 8 üyeli dallanmış hidrokarbon zincirinden oluşmuştur. Şekil 2.1.1’de kolesterolün kimyasal yapısı Şekil 2.1.2’ de ise kolesterolün üç boyutlu yapısı görülmektedir. Şekil 1.1.2’ de hidrojenler beyaz, karbonlar gri ve oksijen kırmızı gösterilmiştir [6].



Şekil 1.1.1. Kolesterolün Yapısı [6].



Şekil 1.1.2.Kolesterolün Yapısı [7].

Kolesterolün molekül ağırlığı 386.64 g, kapalı formülü cholest-5-n-3β-ol-C₂₇H₄₆O, erime noktası 149 °C’dir. Plazma membranları ve miyolin zarları özelliğindeki hücre

membranlarında bulunur. Kolesterol bir dereceli doymamış bir değerli aromatik alkoldür. A, B, C, D olmak üzere dört farklı trans izomeri mevcuttur. Beyaz renkli, yağlı yapıda bir kristaldir. Yoğunluğu 1.067 kg/m^3 olup, su içermeyen çözeltilerde kristallenir. Sulu çözeltilerde suyun bir kısmını alarak, emülsiyon oluşturur. Su, asitler ve alkalilerde çözünmez, piridin, kloroform, benzol ve eterde kolayca çözünür. Kromatografik veya renk özelliklerinden yararlanılarak tespit edilebilir [8].

Serbest formda veya yüksek yağ asitleri ile esterleşmiş olarak bulunur. Kolesterol, kozmetik ve ilaç endüstrisinde yüzey koruyucu materyal ve emülgatör olarak kullanılmaktadır [4, 8].

1. 2. İnsan Organizmasında Kolesterol

Yağların sabunlaşmayan kısımlarından olan steroller yüksek moleküllü alkoloidlerdir. Doğada hayvansal organizma ve yağlı tohumlarda serbest veya esterleşmiş halde bulunurlar. Hayvanlardaki kolesterole zoosterol, bitkilerdeki kolesterole fitosterol adı verilir [9].

Zoosterollerin en önemlisi kolesterol olup sütte de doğal olarak bulunur. Kolesterol hayvansal yağlarda serbest ve uzun zincirli yağ asitleri ile esterleşmiş haldedir. İnsan vücudunda ağırlığın %0.32'si kolesteroldür [4].

Lipoproteinlerin plazmadaki kontrolünün önemli bir faktörü olan kolesterol başlıca iki kaynaktan sağlanır. Bunlardan birincisi diyetle alınan kolesterol (eksojen kolesterol), diğeri de öncelikle karaciğerde ince bağırsaklarda üretilen kolesteroldür (endojen kolesterol). Karaciğer, adrenal korteks, deri, ince bağırsak, testis ve aort gibi dokularda kolesterol sentezi yapılabilir [9].

Yiyeceklerle alınan kolesterol miktarı, vücutta sentezlenen miktarın %20'si kadardır. Gıdalarla alınan kolesterol ya serbest halde ya da yağ asitleri ile esterleşmiş haldedir. Esterleşmiş kolesterol ince bağırsak lümeninde pankreatik kolesterol esteraz enzimi

tarafından hidroliz edilir; serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır. Serbest kolesterol ince bağırsak tarafından emilir. Vücutta sentezlenen kolesterol ile gıda ile alınan kolesterol arasında bir denge vardır. Bu denge organizma tarafından ayarlanır. Eğer gıda ile alınan kolesterol miktarı artarsa vücutta sentezlenen kolesterol miktarı azalır, denge korunur. Hasta kişilerde ise karaciğerin kontrol sistemi bozulmuştur. Kandaki kolesterol seviyesini, sadece diyet değil, aynı zamanda vücutta üretilen kolesterol de etkiler [8]. Diyetle alınan doymuş yağlar ve kolesterol kan kolesterol düzeyinin artmasına neden olur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı vücutta bulunacak kolesterolü şu şekilde sınıflandırmıştır [10].

Vücutta bulunacak kolesterol durumları [10]

- 160-200 mg/dL Toplam Kolesterol İstenen miktar
- 200-239 mg/dL Toplam Kolesterol Şüpheli, yüksek
- 240 mg/dL-veya yukarısı Toplam Kolesterol Yüksek
- HDL (High Dansity Lipoprotein) seviyesi 40 mg/dL veya yukarı
- LDL (Low Dansity Lipoprtoein) seviyesi 100 mg/dL veya aşağı olmalıdır

1. 3. Kolesterolün Kanda Taşınma İşlemi

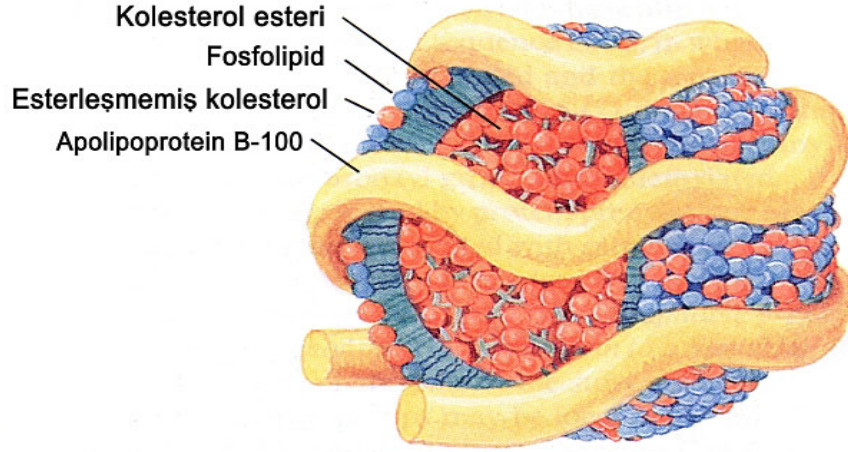
Kolesterol kanda lipoproteinler vasıtası ile taşınır [9].

1. 3. 1. Plazma Lipoproteinleri

Plazma lipoproteinleri apolipoproteinler olarak adlandırılan özgün proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Bu dinamik partiküllerin sentez, yıkım ve plazmadan uzaklaştırılması sabit bir denge durumundadır. Lipoprotein partikülleri şunlardır;

- Şilomikronlar (CM)
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)

Şekil 1.3.1.'de Lipoproteinlerin genel yapısı görülmektedir [6].



Şekil 1.3.1. Lipoproteinlerin genel yapısı [6]

1. 3. 1. 1. Şilomikronlar (CM)

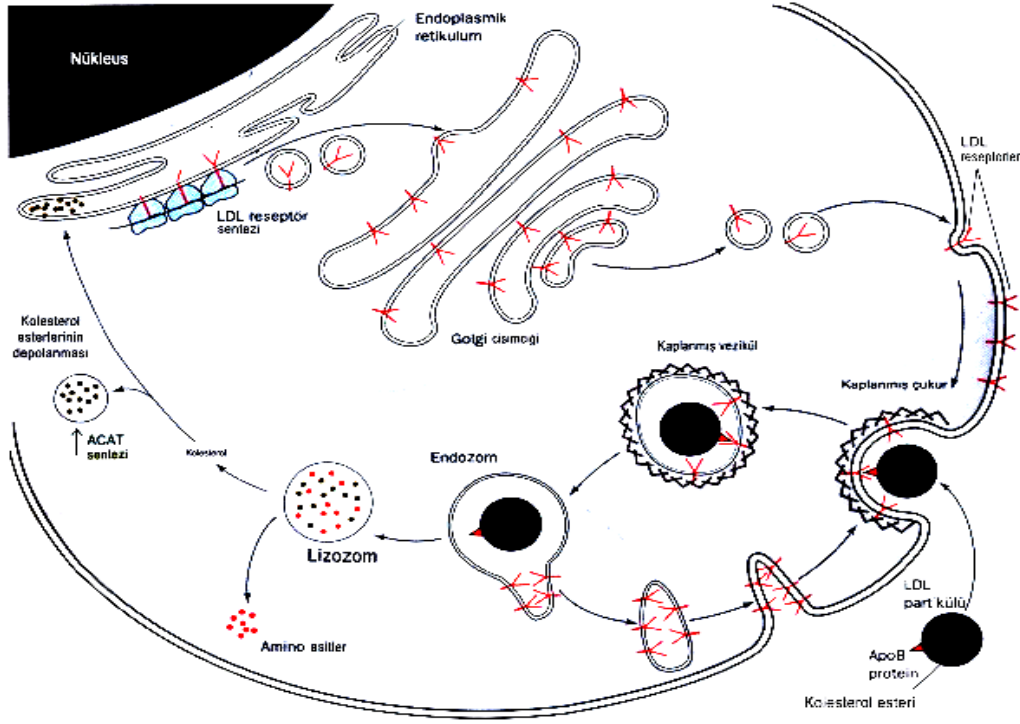
Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel triasilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini (ayrıca bu hücrelerde yapılan ilave lipidleri) periferik dokulara taşırlar [11].

1. 3. 1. 2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)

VLDL' ler karaciğerde üretilir. Bu lipoproteinler büyük çoğunlukla triasilgliserolden oluşmuştur. Fonksiyonları, bu lipidi karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Yağlı karaciğer, karaciğerin triasilgliserol sentezi ile VLDL salgılanması arasında bir dengesizlik olduğu durumlarda meydana gelir [11].

1. 3. 1. 3. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)

LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır. Bunu hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde hücrelerin membranları üzerine serbest kolesterolü bırakarak hemde apolipoprotein B-100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptörlere bağlanarak yaparlar (11). LDL partiküllerinin alım ve yıkımının özeti Şekil 2.3.1.3.'de gösterilmiştir [6].



Şekil 1.3.1.3. LDL partiküllerinin alım ve yıkımı [6].

Şekil 1.3.1.3.'de görüldüğü gibi LDL reseptörleri hücre zarlarındaki çukurlara toplanmış olan negatif yüklü glikoprotein molekülleridir. Çukurun hücre iç tarafı çukurun şeklini koruyan klatriin (bir protein) ile kaplanmıştır. Bağlanmadan sonra LDL, endositoz yoluyla bozulmamış partiküller olarak hücre içine alınır. LDL içeren vezikül hızla klatriin kaplamasını kaybeder ve diğer benzer veziküllerle birleşir [9].

Böylece, endozom olarak adlandırılan daha büyük veziküller oluşur. Endozom içeriğinin pH'sı düşer (endozomal ATPaz' ın proton pompalama aktivitesi). Bu durum LDL' in reseptöründen ayrılmasına olanak sağlar. Reseptörler daha sonra endozomun bir kenarına geçerler, oysa LDL' ler vezikülün lümeni içinde serbest kalırlar. Reseptörler yeniden kullanıma girerler, oysa veziküldeki lipoproteinler lizozomal (hidrolitik) enzimler tarafından parçalanırlar. Bu parçalanma sonucu kolesterol, amino asitler, yağ asitleri ve fosfolipid açığa çıkar [9].

1. 3. 1. 4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

Kan kolesterolünün yaklaşık üçte biri yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile taşınır. Araştırmacıların bir kısmı HDL' nin kolesterolü arterlerden uzaklaştırıp karaciğere taşıdığını, bir kısmı da HDL' nin aşırı kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırdığını ve böylece plak oluşumunu engellediğini ileri sürmektedir. Bu nedenle HDL “iyi kolesterol ” olarak bilinir [9].

1. 4. Diyetle Alınan Kolesterolün Vücut Üzerindeki Etkisi

İnsan bağırsak sisteminde kolesterolün tamamen absorpsiyonu mümkün değildir. Absorpsiyon oranı diyetle alınan toplam kolesterol miktarı ve daha birçok faktöre bağlıdır. Yapılan çalışmalar diyet kolesterolü alımındaki artışın, plazma lipitleri üzerine önemli bir etkisinin bulunmadığı sonucunu ortaya çıkarmıştır. Ancak buna karşı görüşlerde bulunmaktadır. Örneğin; diyet kolesterolünün plazma kolesterolü seviyesindeki artışta diğer faktörlere ilaveten esas faktör olduğu öne sürülmektedir [2].

Ayrıca bu faktörlerden besinlerle alınan yağın tipi yani doymuş ya da doymamış yağ asitleri içermesi önemlidir. Ancak bu, yağın kolesterol absorpsiyonunu önemli ölçüde etkilemez. Yapılan farklı çalışmalarda kolesterol alımının sınırlandırılmasının gereksiz olduğu, yalnızca hiperkolesterolemiye hassas kişilerin diyetlerine dikkat etmelerinin gereği vurgulanmıştır. Koroner kalp hastalıklarının nedenleri arasında

lipit hipotezi kabul edilmiştir. Ancak diyet kolesterolü alımının azaltılmasının plazma kolesterolünü düşürmeye ve böylece koroner kalp yetmezliği riskini azaltmaya önemli bir etkisinin bulunup bulunmadığı yönünde tartışmalar mevcuttur [2].

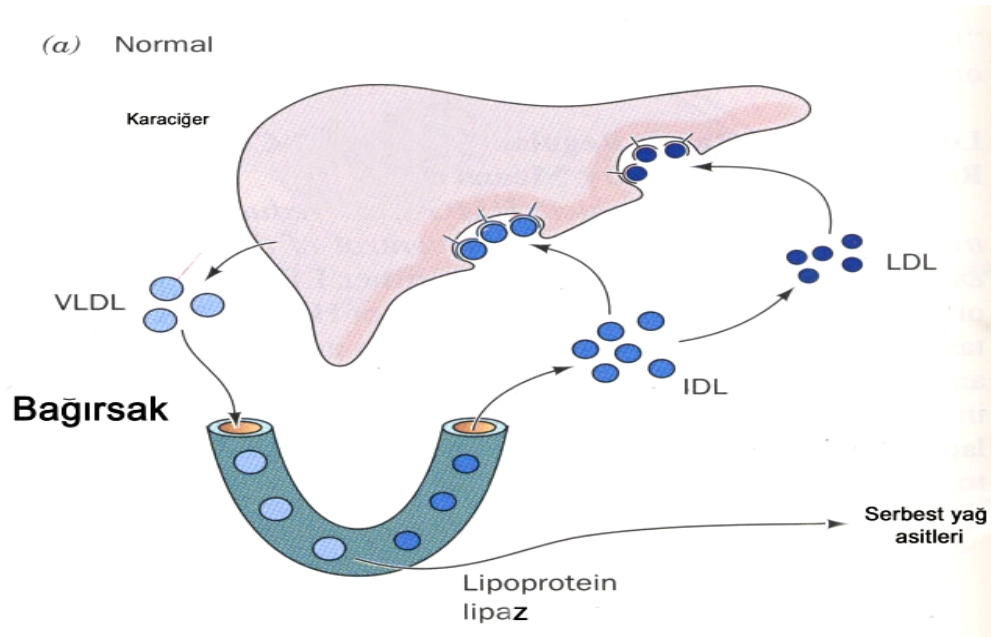
1. 5. Kan Kolesterolü ve Kalp Damar Hastalıkları

Yüksek kan kolesterol düzeyine sahip olan kişiler, yüksek atheroskleroz riski taşırlar. Atheroskleroz, orta ve büyük arterlerin iç yüzeylerinde kolesterol ve kolesterol esterlerinin ve hücre yıkım ürünlerinin biriktiği kronik bir hastalıktır. Hastalık ilerledikçe bu birikintiler, koroner arter hastalığına yol açacak şekilde kan akımını azaltır ve hatta durdurur. Etkilenen arter tarafından kanlanması sağlanan hücreler oksijen ve besinlerden mahrum kalır ve hızla ölürlür. Kan akımındaki bu kesilme kalbin arterlerinden birinde olursa kalp krizi gelişir. Sonuçta, kalp kasının bir kısmı iş göremez olur ve ölümlerle sonuçlanabilir [12].

Kandaki toplam plazma kolesterolünün azalması kalp hastalıkları riskini azalttığı, A.B.D Lipit Research Clinic programında belirtilmiştir [12].

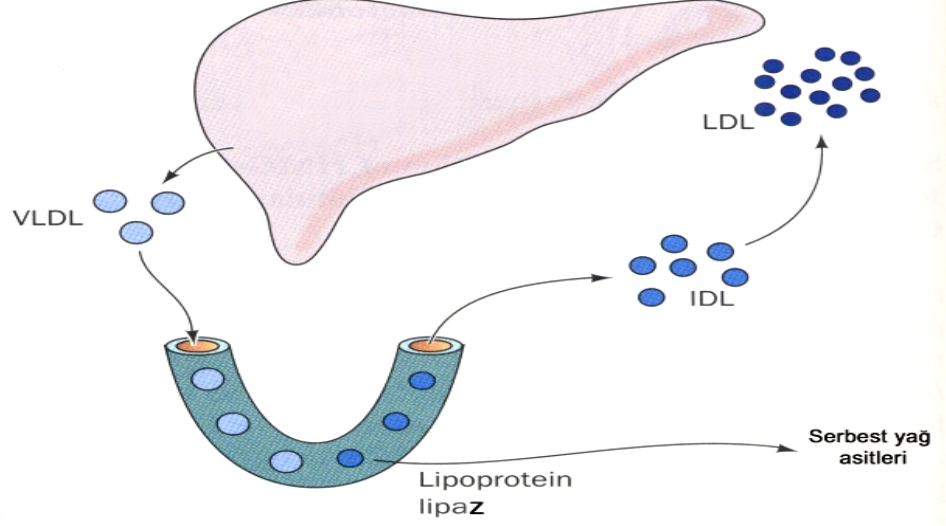
Amerika’da her yıl 65 milyon kişide kalp ve damar hastalıkları tespit edilmekle ve bir milyon kişi bu hastalıktan hayatını kaybettiği belirtilmektedir [13]. Kalp damar hastalığından ölüm sıklığı ve plazma kolesterol konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki vardır. Yüksek total plazma kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon vardır, ancak kan LDL-kolesterol düzeyi ile kalp hastalığı arasında daha güçlü bir ilişki söz konusudur. Kan kolesterolünün yaklaşık olarak % 80’i LDL’ de taşınır. Bunun aksine, yüksek HDL-kolesterol düzeyleri, kalp hastalığı riskini azaltır. Şişman ve hareketsiz kişiler daha yüksek LDL düzeylerine sahip olmaya meyilliyken, atletikler daha yüksek HDL düzeylerine sahiptirler. Genellikle menopoz öncesi kadınlar erkeklere göre daha yüksek HDL düzeylerine sahiptirler. Bu durum kısmen kadınlarda kalp hastalığı riskinin daha düşük olmasına sebep olur [11]. LDL’ nin aşırı üretiminin ve/veya kullanımının sonucu olan yüksek kan

kolesterolu yani hiperkolesterolemiye iki metabolik duzensizligin neden olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi kalitsal faktörler ailesel hiperkolesterolemi, ikincisi ise yüksek kolesterol içeren diyet tüketimidir. Ailesel hiperkolesterolemiye, fonksiyonel LDL reseptörlerinin eksikliğinin baskın olduğu bir genetik kusurdur [6]. Şekil 1.5.1., Şekil 1.5.2. ve Şekil 1.5.3.'de LDL reseptörlerinin durumu görölmektedir. Karaciğer LDL reseptörleri plazma LDL' sinin üretimini ve alımını kontrol ederler(6). Normal insanda VLDL karaciğerde saklanır ve kılcal damarların periferik dokularında IDL' ye dönüştürölür. Plazma IDL partiküllerinin yarısına yakını LDL reseptörlerine bağlanır ve karaciğer tarafından alınır. Kalan kısmı periferik dokularda LDL' ye dönüştür (Şekil 1.5.1)



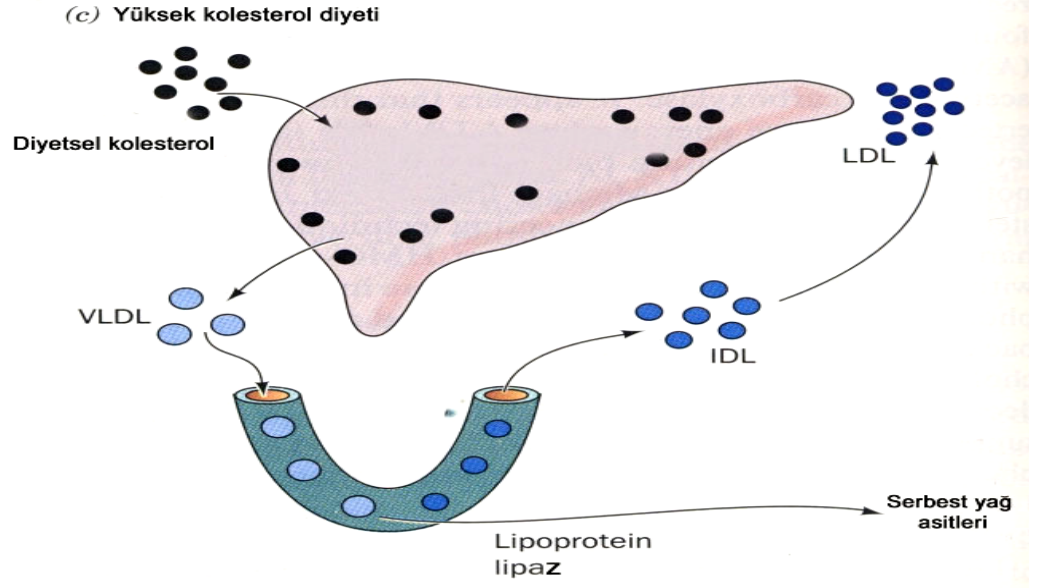
Şekil 1.5.1. Normal insan karaciğerinde LDL reseptörlerinin durumu [6].

(b) Ailesel hiperkolesterolemia



Şekil 1.5.2 Bireysel ve aileden gelen hiperkolesterolemi' de karaciğer LDL reseptörleri [6].

Bireysel ve aileden gelen hiperkolesterolemi' de karaciğer LDL reseptörleri genetik kusur nedeniyle zayıflar ya da bulunmaz (Şekil 1.5.2). Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen bireylerde, karaciğer kolesterolle dolar ve bu durumda LDL reseptörlerinin üretimini baskı altında tutar. Genetik veya diyet nedeniyle oluşan reseptör eksikliği plazma LDL seviyesini, LDL üretiminin artması ve LDL alımının azalması nedeniyle artırır (Şekil 2.5.3) [6].



Şekil 1.5.3 Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen bireylerde LDL reseptörlerinin durumu [6].

2. KEFİR

Kefir, kefir tanelerinin süt ile inkübasyonu sonucu asidik ve alkolik fermentasyonların meydana getirdiği bir süt ürünüdür [14]. Gorski (1994) tarafından 21. yüzyılın yoğurdu olarak tanımlanan kefir, kefir tanelerinin doğal mikroflorasının esansiyel komponentlerle fermentasyonu sonucu elde edilen bir eşsiz süt ürünüdür [15, 16]. Tarihçesine bakıldığında kökeninin Kafkas Dağları olduğu grlmektedir. Kafkasya'da Elburus dağları eteklerinde yapılmış ve yapımı uzun bir süre gizli tutulmuştur [17].

Taneler beyaz sarımtırak renkte ve çapları 1-2 mm'den 3-6 mm'ye kadar değişmektedir. Fermentasyondan sonra süzülerek tekrar kullanılabilmesi en önemli özelliklerindedir [18].



Resim 1: Kefir tanelerinin görünümü [18].

Kefir iceği bileşiminde %0,5-1,5 etil alkol, yaklaşık %0,7 süt asiti ve kullanılan sütün yağ oranına bağlı olarak değişmekle birlikte, ortalama %3,2 yağ barındırmaktadır. Organoleptik bakımdan acılığa kaçmayan ekşimsi bir tat, hafif

maya aroması, yumuşak kıvamlı ve CO₂ içeriğinden dolayı hafif köpüklü, ferahlatıcı niteliklere sahiptir [14].

Kefir tanesinde yer alan mikroorganizmalar incelendiğinde, en zengin koloniyi oluşturan kısmın, dışa yakın kısım olduğu görülmüştür. Bu dış kısımda bakteriler başta olmak üzere az sayıda mayalar bulunurken, tanenin merkezine yakın kısımlarda mayalar artarken bakterilerin azaldığı bildirilmiştir[19].

Kefir taneleri, içerisinde simbiyoz halde yaşayan laktozu fermente eden ve etmeyen mayalar ile laktik asit bakterileri ve asetik asit bakterilerinin farklı türlerini içeren kompleks bir mikrofloraya sahiptir [20]. Taneler laktobasil, laktokok ve leukonostok türlerini içerir. Tanelerde bulunan laktobasil türlerine örnek olarak *Lactobacillus caucasicus*, *Lb. casei*, *Lb. kefiranofaciens* vb. verilebilir [21, 22, 23].

Kefirde fermentasyon sırasında gerçekleşen olaylar şöyle sıralanabilir. Laktozdan laktik asit oluşumu, laktozdan etil alkol oluşumu ve CO₂ oluşumu, tipik kefir aroması oluşumu ve sınırlı ölçüde proteinin pepton ve amino asitlere parçalanması şeklinde özetlenebilir [24].

Kefirin bilimsel araştırmalar sonucunda sağlık açısından önemli etkileri şu şekilde sıralanabilir [25, 26].

- Kan kolesterolünü düşürür,
- İmmün sistemi güçlendirir,
- Laktoz intoleransını önler,
- Antibakteriyel ve antifungal etkiye sahiptir,
- Antioksidatif etki gösterirler,
- Antimutajenik ve antitümör aktivite gösterir,
- Kalp ve damar rahatsızlıklarında etki gösterir.

Kefirin kan kolesterol etkileri üzerine birçok çalışma yapılmış ve anlamlı derecede düşüşler görülmüştür [26]. Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlara belirli bir süre kefir verilmiş ve kan serumunda kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL değerleri ölçülmüştür. Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanların deney sonunda kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerinde anlamlı derecede düşüşler olurken HDL değerlerinde olumlu yönde anlamlı yükseliş gözlenmiştir [26].

3. STATİNLER

3.1. Statinlerin Yapısı ve Özellikleri

Statinler ilk olarak bir küf olan *Penicillium citrinium*'dan izole edilmişler ve 1976'da Endo ve meslektaşları tarafından kolesterol sentezi inhibitörü olarak tanımlanmışlardır [28].

Ardından Brown ve arkadaşları tarafından (1978) statinlerin HMGC_oA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) enzimini inhibe ederek etki ettiği ortaya çıkarılmıştır [29]. İnsanda çalışılan ilk statin kompaktindir ve daha sonra mevastatin olarak adlandırılmıştır [30]. Fakat Alberts ve arkadaşları insanda kullanımı uygun görülen ilk statin olan ve *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatini geliştirmişlerdir [31]. Lovastatinin United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından kabul edilmesinin ardından bu güne kadar 7 statin daha geliştirilmiştir. Bunlardan lovastatin, simvastatin ve pravastatin fungal kaynaklı HMGC_oA redüktaz inhibitörleri iken, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitvastatin ve rosuvastatin tamamen sentetik bileşiklerdir [32]. HMGC_oA redüktaz enzimi, HMGC_oA'nın mevalonata çevrildiği ve de novo kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını olan reaksiyonu katalizler. Bu enzimin statinler tarafından yarışmalı inhibisyonu hepatositlerde kolesterol sentezini baskılar. Hücre içindeki kolesterol miktarının azalması hepatosit yüzeyinde LDL reseptörü ekspresyonunu artırır. Sonuçta dolaşımdan daha fazla LDL kolesterol çekilir ve dolaşımdaki LDL konsantrasyonu azalır [33]. Statinler ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL kolesterol) artırırken, trigliserit konsantrasyonunu düşürürler [34].

Statinlerin aterojenik lipoproteinleri azaltmalarıyla ilişkili ikincil mekanizmalar; karaciğerde apolipoprotein B100 sentezini baskılamaları ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin sentez ve salınımlarını azaltmalarıdır [35]. Halihazırda klinik kullanımda yedi ayrı statin bulunmaktadır. Genellikle statinler oldukça güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır ancak cerivastatin 2001 yılında yan etkilerinden dolayı

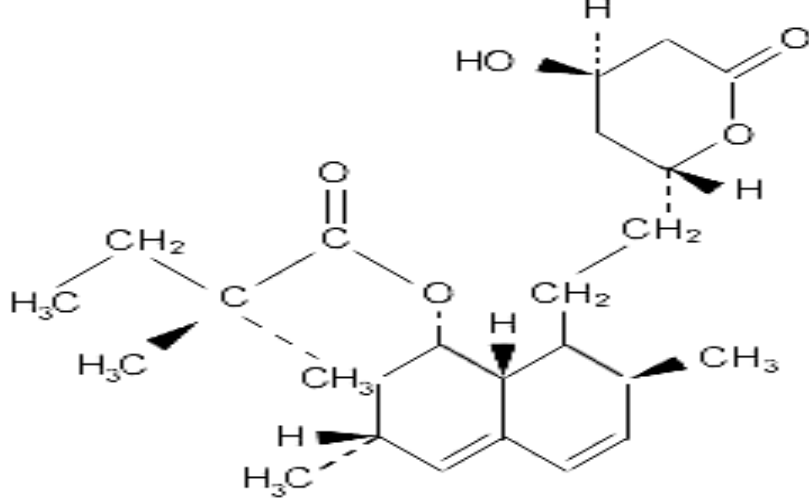
ABD’de kullanımdan kaldırılmıştır [36]. Beş adet iyi kontrollü klinik çalışmayla; simvastatin, pravastatin ve lovastatinin ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı olaylarını, inmeyi ve total mortaliteyi azaltmadaki etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir [37, 38, 39, 40, 41, 42]. Bu beş çalışmada da yan etkilerin oranı aktif ilaç alan gruba plasebo grubu arasında farklılık göstermemektedir. Bu yan etkiler kalp dışı hastalıkların incelenmesine ek olarak hepatik transaminazlar ve kreatin kinaz (CK) değerlerinin takibiyle değerlendirilmiştir [43].

3.1.1. Statinlerin Kimyası ve Fonksiyonel Özellikleri

Statinlerin kimyasal şekilleri kabaca üç parçaya ayrılabilir; 1. hedef enzimin substratı olan HMGCoA analogu kısım, 2. substrat analogu olan kısma kovalent bağlı olan ve statini enzime bağlama işlevini gören kompleks bir hidrofobik halka yapısı 3. ilaçların çözünme özelliklerini, dolayısıyla pek çok farmakokinetik özelliklerini belirleyen halka yapılarına bağlı yan gruplar (şekil 1). Simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin nispeten lipofilik bileşikler iken, pravastatin ve rosuvastatin sırasıyla hidrosil ve metan sülfonamid grupları sebebiyle daha hidrofilik yapıdadırlar [43].

Tüm statinler substratla yarışarak HMGCoA redüktazı inhibe ederler ancak reaksiyonda koenzim olan NADPH’a etki etmezler, bu da HMGCoA benzeri parçalarının enzimin aktif bölgesine bağlandığını düşündürmektedir. Statinlerin HMGCoA redüktaz üzerindeki inhibisyonunun yapısal mekanizmasıyla ilgili çalışmalar, statinlerin enzimin aktif bölgesine bağlanarak substrat bağlanmasını önlediğini göstermiştir. Ayrıca enzimin substrat bağlayıcı cebi, statinlerin rijit hidrofobik halka yapısına uyacak tarzda yeniden şekillenmektedir. Farklı statin enzim kompleksleri bağlanma şekilleri açısından sadece küçük farklılıklara sahiptirler. Atorvastatin ve rosuvastatin enzim kompleksinde ek bir hidrojen bağı gösterilmiştir. Ayrıca rosuvastatin enzimle polar etkileşimi olan tek statindir ve en fazla bağlanma etkileşimi içinde olandır. Bu farklılıkların önemi henüz tam olarak

bilinmemekle birlikte statinlerin enzime bağlanmalarındaki ek özelliklerin ilaç potansiyelindeki artmayla ilişkili olabileceği belirtilmiştir [31].



Şekil 3.1.1: Simvastatinin kimyasal yapısı [51]

3.1.2. Etki Mekanizmaları:

Statinlerin ortaya çıkardığı ana etki LDL seviyelerinin düşüşüdür. Bunu HMGCoA analogu olan parçalarının HMGCoA redüktaz enzimini inhibe etmesi ve ürün oluşumunu engellemesiyle sağlarlar (31). Statinler karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederek kan kolesterol düzeyini değiştirirler sonuç olarak LDL reseptör geninin ekspresyonunda artışa sebep olurlar. Hepatositler içindeki serbest kolesterol miktarının azalmasına cevap olarak membrana bağlı SREBP ler (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein) proteazlar tarafından membrandan ayrılır ve çekirdeğe transloke olurlar. Ardından transkripsiyon faktörleri LDL reseptör geninin sterole cevap veren bölümüne bağlanarak transkripsiyonun ve LDL reseptör sentezinin artmasına sebep olur [44].

Ayrıca LDL reseptörlerinin yıkımı da azaltılır. Hepatosit yüzeyindeki LDL reseptör sayısının artması kandan daha fazla LDL alınması ve kan LDL düzeyinin düşmesine sebep olur. Bazı çalışmalarda statinlerin ayrıca, LDL prekürsörleri olan VLDL ve

IDL'nin (ara yoğunluklu lipoprotein) kandan uzaklaşmasını artırarak ve karaciğer VLDL üretimini azaltarak da LDL kolesterol seviyelerini düşürebileceği belirtilmektedir [45,46]. VLDL kalıntılarının ve IDL'nin ApoE yönünden zengin olduğu bilinmektedir, LDL reseptörleri de ApoB100 ve ApoE'ye cevap veren reseptörlerdir. Bu sebeple statinlerle LDL reseptör sayı artışının uyarılması bu LDL prekürsörlerinin serumdan temizlenmesini artırmaktadır [47].

Karaciğerde VLDL üretiminin statinler tarafından inhibe edilmesinin kolesterol sentezindeki düşme sebebiyle gerçekleştiği düşünülmektedir, çünkü kolesterol VLDL'nin bir bileşenidir. Bu mekanizma muhtemelen statinlerin trigliserit düşürücü etkilerinden de sorumludur [48]. 80 mg/kg atorvastatin veya simvastatinle tedavi edilen homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında LDL kolesterol seviyelerinin yaklaşık %25 düşürülmesi sağlanabilmektedir. 250 mg/dl'nin üzerindeki trigliserit seviyeleri statinler tarafından çoğunlukla düşürülür ve düşme oranı LDL kolesterolde sağlanan düşme yüzdesine benzerdir [49]. En yüksek dozlarda (80 mg/gün) en potent statinlerden ikisi olan atorvastatin ve simvastatin uygulamasında LDL kolesterol seviyelerinde ve açlık trigliserit düzeylerinde %35 - 45 oranında düşüş saptanmıştır [50]. Eğer bazal trigliserit seviyeleri 250 mg/dl'nin altındaysa, trigliserit seviyeleri kullanılan statin dozu ne olursa olsun %25 den daha fazla düşürülemez. Niasin veya Fibratların genel dozlarında trigliserit seviyelerinde statinlere benzer oranda, %35-45 arasında düşüş sağlanırken, bu ilaçlar LDL kolesterolü 80 mg/kg simvastatin ve atorvastatin yaptığı oranda düşüremezler [49].

Statinle tedavi edilen hastalardaki çalışmaların çoğunda düşük HDL kolesterollü hastalar sistematik olarak dışlanmıştır. Yüksek LDL kolesterolü ve cinsiyetleriyle uyumlu HDL kolesterol düzeylerine (erkek için 40-50 mg/dl, kadınlar için 50-60 mg/dl) sahip hastalarda, uygulanan statin dozundan bağımsız olarak HDL kolesterol seviyesinde %5-10 yükselme gözlenmiştir. Ancak düşük HDL kolesterollü (<35 mg/dl) hastalarda yapılan ön çalışmalar, statinlerin HDL kolesterol üzerindeki etkilerinin birbirinden farklı olduğunu göstermektedir. Simvastatin 80 mg/gün olan en yüksek dozda uygulandığında, atorvastatinin es dozuna kıyasla HDL kolesterol ve

ApoA-1 seviyelerini daha fazla artırmaktadır [51]. Ancak statinlerin düşük HDL kolesterolü hastalarda, HDL kolesterol üzerine etkilerini ve bunun klinik olarak anlamlı olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Statinler kullanılan doza bağlı olarak LDL kolesterolü %20 den %50' ye kadar düşürürler. Farklı statinlerin etkilerinin karşılaştırıldığı geniş çalışmalara göre statinlerin yaklaşık es dozları 2,5 mg atorvastatin, 5 mg simvastatin, 15 mg lovastatin, 15mg pravastatin, 40 mg fluvastatin seklindedir [52].

Ancak statinlerin doz cevap ilişkileri incelemeleri LDL kolesterolün düşürülme etkinliğinin lineer olmadığını göstermiştir. Statin dozunun iki katına her bir çıkarılışında LDL kolesterolü bazal değeri sadece yaklaşık %6 daha azalır [52]. Plazma kolesterol düzeylerinde maksimum etki 7-10 gün içinde ortaya çıkar. Statinler gerçekte yüksek LDL kolesterolü tüm hastalara etkilidir. Ancak homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastaları genelde kullanılan statin dozlarına çok az cevap verirler, çünkü LDL reseptörünü kodlayan genin her iki alleli de disfonksiyonel reseptörleri oluşturur. Statinlerin bu hastalardaki kısmi etkileri ise hepatik VLDL sentezinin azalmasıyla gerçekleşir. Statin tedavisi Lp(a) seviyesini düşürmez [53].

3.1.3. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Lovastatin ve simvastatin ön ilaç lakton şeklinde uygulanırlar ve vücutta enzimatik olarak aktif hidroksi asit formuna hidrolize edilirler, diğer statinler aktif hidroksi asit formunda verilirler [54].

Tüm statinler uygulamanın ardından hızla absorbe edilerek dört saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar. Atorvastatinin absorpsiyon hızı ve oranı gün içinde alınma zamanına göre değişirken rosuvastatinin farmakokinetik özellikleri zamandan etkilenmez. Ancak her iki ilaç içinde sabah veya akşam uygulanmaları ilacın lipit düşürücü etkisini değiştirmez. Bunun sebebi yarılanma ömürlerinin uzun olmasıdır. Yarı ömürleri 3 saat veya daha az olan diğer statinler için en iyi uygulama endojen kolesterol sentezinin en hızlı olduğu akşam saatlerinde verilmeleridir [55].

Atorvastatinin yarı ömrünün yaklaşık 14 saat olması diğer statinlere kıyasla LDL kolesterolün düşürme etkinliğinin daha yüksek olmasına katkıda bulunur [55]. Atorvastatinin aktif metabolitleri de HMGCoA redüktaz üzerindeki inhibisyonu devam ettirerek eliminasyon yarı ömrünü 20-30 saate kadar genişletir. Rosuvastatinin yarı ömrü tipik olarak 19 saat iken, pitvastatinin 11 saattir. ileri derecede ilk geçiş eliminasyonundan dolayı, genellikle statinlerin sistemik biyoyararlanımları düşüktür [55].

Belirtildiği gibi statinler için hedef organ karaciğerdir ve ilk geçişte alınmaları etkileri açısından biyoyararlanımlarından daha önemlidir. Yiyecek alımının statinler üzerine etkileri değişkendir; lovastatin yiyeceklerle birlikte alındığında daha etkin şekilde absorbe edilirken, atorvastatin, fluvastatin ve pravastatinin biyoyararlanımları azalır. Simvastatin ve rosuvastatin için herhangi bir etki saptanmamıştır. Fakat kolesterol düşürücü etkilerin, ilacın akşam yemeğiyle birlikte veya yatarken alınması durumunda değişmediği gösterilmiştir [56].

Pravastatin dışındaki tüm statinler büyük oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu sebeple bağlı olmayan yani sistemik olarak aktif ilaca maruziyet nispeten azdır. Bağlı olmayan pravastatin düzeyleri diğer statinlere kıyasla yüksek olmakla birlikte, ilacın hidrofilik yapısı sayesinde geniş doku dağılımı engellenmiştir. Rosuvastatin, pravastatinden daha da hidrofiliktir ancak diğer statinler lipofilik yapıdadırlar. Endojen kolesterol sentezinin büyük çoğunluğu karaciğerde yapılır ve statinler etki ettikleri yer olduğu için kısmen hepatoselektiftirler [57] .

4. MATERYAL VE METOT

Tüm deneysel uygulamalar Kafkas Üniversitesi (KAÜ) Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

4.1. MATERYAL

4.1.1. Deney Hayvanı Materyali

Çalışmada kullanılan deney hayvanları KAÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden temin edildi. Çalışma ortamı ve kullanılacak fareler için Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı. Ortalama 12 haftalık 72 adet *Swiss albino* tipi fareler, bir ay boyunca adaptasyon amacıyla standart fare yemi ve su ile beslendi. Bu aşamalardan sonra 6 eşit gruba ayrılarak 12 saat ışık ve 12 saat karanlık olmak koşuluyla 25 ± 2 °C ısı ve nem oranı ortalama $\%50\pm 5$ olan çalışmamıza özel bir ortam sağlandı. Gruplara göre deneysel uygulamalar ve beslenme şekilleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Gruplara Göre Deneysel Uygulamalar ve Beslenme Şekilleri

Deney Grupları	Beslenme şekilleri ve deneysel uygulamalar
Grup 1	Standart fare yemi + Su (kontrol grubu)
Grup 2	Standart fare yemi + Su + kolesterol (% 3 w/w), (kolesterol kontrol)
Grup 3	Standart fare yemi + Su + kolesterol (% 3 w/w) + Kefir (30 ml/kg)
Grup 4	Standart fare yemi + Su + kolesterol (% 3 w/w) + statin (10 mg/kg)
Grup 5	Standart fare yemi + Su + Kefir (30 ml/kg) (Kefir kontrol)
Grup 6	Standart fare yemi + Su + statin (10 mg/kg) (statin kontrol)

4.1.2. Standart Fare Yemi

Çalışmada kullanılan standart fare yemleri Bayramoğlu Yem Fabrikası A.Ş. (Erzurum)'den temin edildi. Kullanılan standart yemlerin bileşimi; % 10 buğday, % 23 mısır, % 15 arpa, % 8 kepek, % 26 soya, % 8 balık unu, % 4 et-kemik unu, % 5 melas, % 0,8 tuz, % 0,2 vitamin-mineral [Vitamin A, D3, E, K3, B1 ve B2, Nikotinamid, Folik asit, Biotin, Mn, Fe, Cu, I, Co, Se, Ca ve Antioksidan (Buthilhidroksitoluol)]'dır.

4.1.3. Kolesterol

Çalışmada kullanılan kolesterol; Cholesterol, Grade I, approx. % 99. Sigma-Aldrich firmasından temin edildi. Temin edilen kolesterol toz halinde olduğundan dolayı çözücü olarak Freund's Adjuvant (incomplete, Sigma-Aldrich) kullanıldı.

4.1.4. Kefir

Kefir yapımında Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden temin edilen kefir taneleri kullanıldı. Kefir içeceği, kefir granüllerinden Marshall ve Cole (1985)'in belirttikleri yöntemle yapıldı [57]. Bu yöntemle göre yağsız süt 90 °C'de 10 dakika ısıtıldıktan sonra 25 °C'ye kadar soğutuldu. Bu süte % 4 oranında kefir granülü eklendi ve iyice karıştırıldıktan sonra 22 °C de 20 saat fermentasyona bırakıldı. Fermentasyon sonunda kefir granülleri tekrar kefir yapımı için süzgeç yardımıyla ayrıldı. Hazırlanan içimlik kefir 4 °C de 24 saat bekletildikten sonra farelere 30 ml/kg oranında 15 gün süresince gün aşırı oral olarak verildi.

4.1.5. Statin

Çalışmada fareler üzerinde kullanılan simvastatin (ZOCOR 10 mg) yaygın olarak kullanılan kolesterol ilaçları arasından seçilerek satın alındı. Kullandığımız

simvastatin % 0,9'luk serum fizyolojik içinde çözülerek farelere deri altından enjeksiyon yapılarak verildi.

4.1.6. Kullanılan kitler ve kimyasal malzemeler

Kan serumunda kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol parametrelerini ölçmede OLYMPUS AU 600 IVD otoanalizör cihazına ait ticari kitler kullanılmıştır.

4.1.7. Kullanılan alet ve ekipmanlar

Olympus AU600 IVD	OLYMPUS, JAPAN	Otoanalizör
Nüve NF1200R	NÜVE	Soğutmalı santrifüj
Socorex acura 825	Socorex	Otomatik pipet (20 µl -200 µl)
Socorex acura 825	Socorex	Otomatik pipet (100 µl -1000µl)
Precisa	XB220A	Hassas terazi
Bosch	KSU 3621	Buzdolabı

4.2. METOT

4.2.1. Farelerin deneylere hazırlanması

Çalışmada kullanılan farelere ilk 15 gün boyunca kontrol grubu hariç kolesterol enjeksiyonu yapıldı. 15 inci günün sonunda her gruptan rastgele 3'er fare alınarak KAÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda kolesterol ölçümleri yapıldı. Kontrol grubuna göre kolesterol değerleri hiperkolesterolemi değerlerine ulaştığı anlaşılınca kefir ve statin grupları oluşturuldu ve deneylere başlandı.

İkinci 15 güne başlandığında 6 grup oluşturuldu. İlk grup kontrol grubu olarak ayrıldı ve standart fare yemi + su ile beslendi. İkinci grup kolesterol kontrol grubu olarak belirlendi. Deneyin sonuna kadar standart fare yemi + su + % 3'lük (w/w) kolesterol verildi. 3. gruba standart fare yemi + su + % 3'lük (w/w) kolesterol + 30 ml/kg kefir verildi. 4. gruba standart fare yemi + su + % 3'lük (w/w) kolesterol + 10 mg/kg oranında serum fizyolojikte çözülmüş şekilde simvastatin içerikli ilaç deri altından enjekte edildi. 5. grup kefir kontrol olarak belirlendi ve standart fare + su + 30 ml/kg oranında kefir verildi. 6. grup ise statin kontrol olarak belirlendi ve standart fare yemi + su + 10 mg/kg simvastatin verildi.

30 gün devam eden deney aşamaları sonunda farelere uygulanan işlemler bırakıldı ve deney sonuçlarına ulaşmak için farelerden açlık kanları alındı.

4.2.2. Farelerden kan alınması ve ölçümlere hazırlanması

Deney sonunda farelerden kan alınması Kafkas Üniversitesi (KAÜ) Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ortamında gerçekleştirildi. Fareler deney sonuçlarının doğruluğu açısından aç bırakılarak açlık kanları alındı. Farelerden kan alındıktan sonra ötenazi uygulandı. Kanlar serum elde edilmesi için jelli tüplere alındı ve 3600 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serumları

ayrılan kanlar otoanalizörde ölçülmek üzere godelere alındı. Daha sonra otoanalizörde belirlenen testler yapıldı.

5. BULGULAR

Bulgular SPSS 16.0 İstatistik Programı'nın Duncan Testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

Deneyler sonunda kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL ölçümleri yapılarak istatistiksel analizler tablolar halinde verildi.

Çalışmada ilk olarak kontrol grubu ile kolesterol kontrol grubu karşılaştırılarak hiperkolesterolemi olup olmadıkları tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2: kontrol grubu ve kolesterol kontrol grubu (hiperkolesterolemili grup) arasındaki kolesterol değerleri.

Deneysel Gruplar (n=8)	Parametre	Değerler
Kontrol	Kolesterol (mg/dl)	98,57 ± 8,86
Kolesterol Kontrol	Kolesterol (mg/dl)	188,25 ± 11.0

Daha sonra yapılan deneyler kolesterol kontrol (hiperkolesterolemi) grubuna göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yapılan analizler sonucunda Duncan Testi'ne göre hiperkolesterolemili grup ile simvastatin ve kefir verilen hiperkolesterolemili grupların kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0,001$) belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Hiperkolesterolemi üzerine Kefirin ve Simvastatinin etkileri

Deneysel gruplar (n=8)	Kolesterol (mg/dl) Değerleri
Hiperkolesterolemili Grup (Kontrol)	188,25 ± 11.0
Hiperkolesterolemi + Kefir (30 ml/kg)	141,87 ± 10,24
Hiperkolesterolemi + Simvastatin (10 mg/kg)	144,14 ± 20,80

Kefir ve Simvastatin verilen hiperkolesterolemili farelerin trigliserit değerleri arasında Duncan Testi'ne göre önemli düzeyde ($p < 0,001$) bir azalma meydana geldiği tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: Trigliserit zerine Kefirin ve Simvastatinin etkileri.

Deneysel gruplar (n=8)	Trigliserit (mg/dl) Değerleri
Hiperkolesterolemili Grup (Kontrol)	124,75 ± 5,17
Hiperkolesterolemi + Kefir (30 ml/kg)	105,85 ± 17,78
Hiperkolesterolemi + Simvastatin (10 mg/kg)	91,57 ± 14,40

HDL değerleri duncan testine göre istatistiksel olarak hesaplanarak deney grupları arasında anlamlı derecede artmanın olduğu ($p < 0,001$) belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5: HDL-kolesterol zerine Kefirin ve Simvastatinin etkileri.

Deneysel gruplar (n=8)	HDL-kolesterol (mg/dl) Değerleri
Hiperkolesterolemili Grup (Kontrol)	42,16 ± 2,13
Hiperkolesterolemi + Kefir (30 ml/kg)	57,71 ± 3,86
Hiperkolesterolemi + Simvastatin (10 mg/kg)	55,42 ± 5,38

Duncan testine göre istatistiksel olarak hesaplanan LDL değerlerinin deney grupları arasında anlamlı derecede bir azalma ($p < 0,001$) olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6: LDL-kolesterol üzerine kefirin ve simvastatinin etkileri

Deneysel gruplar (n=8)	LDL-kolesterol (mg/dl) Değerleri
Hiperkolesterolemili Grup (Kontrol)	78,12 ± 10,99
Hiperkolesterolemi + Kefir (30 ml/kg)	64,71 ± 5,90
Hiperkolesterolemi + Simvastatin (10 mg/kg)	61,85 ± 6,20

Çalışmanın sonunda kontrol kefir ve kontrol statin olarak belirlediğimiz grupların arasında herhangi bir anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir. Standart fare yemi + su ile beslenen kontrol grubuna göre anlamlı bir değişimin olmadığı belirlenmiştir.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda hiperkolesterolemi oluşturulmuş farelerde kefirin ve simvastatin içerikli ilaçların kolesterol üzerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda kan serumlarında yapılan kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterolü kefirin ve simvastatinin hemen hemen aynı oranlarda düşürdüğü HDL-kolesterolü ise yükselttiği istatistiksel olarak belirlenmiştir. Kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterolün hiperkolesterolemi düzeyinden normal değerlere doğru düştüğü, HDL-kolesterolün ise hiperkolesterolemi değerlerinden normal değerlere doğru yükseldiği gösterilmiştir.

Güven, A. ve ark. (2005) hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlarda yaptığı bir çalışmada belli bir süre kefir verilmiş ve sonuçlar gözlemlenmiştir. Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanların deney öncesi kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve lipit peroksidasyonları ölçülmüş daha sonra kefir verilerek aynı parametrelerin ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Belirlenen parametreler arasında kefir öncesi ve kefir sonrası değerler arasında anlamlı derece düşüşler olduğu belirlenmiştir [26].

Çalışmamızda farelerle yapılan deney sonuçları tavşanlarla yapılan deney sonuçlarını desteklemektedir. Kefir verilen farelerde kefirin kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol seviyelerini düşürürken HDL-kolesterol seviyesini yükselttiği belirlenmiştir.

Güven, A. ve ark. (2004) lipit peroksidasyonu üzerine yaptığı çalışmada kefir verilen farelerin lipit peroksidasyonuna bağlı bulunan MDA (malondialdehit), GSH (redükte glutatyon), GSH-Px (glutatyon peroksidaz) ve CAT (katalaz) enzim aktiviteleri belirlendi. Kefir verilen gruplarda MDA düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunurken GSH, GSH-Px ve CAT üzerine indükleyici rol oynadığı ve lipit peroksidasyonunu anlamlı derece azalttığı belirlenmiştir [58].

Jonston ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 5-6 haftalık farelere 0.5 gr/kg Poloxomer-407, üç günde bir 120 gün boyunca i.p enjeksiyon ile verilerek, hayvanlarda hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi oluşturulmuştur. Bu hiperkolesterolemili farelere 5 çeşit statin grubu ilaç (Provastatin, atorvastatin, simvastatin, lavostatin, fluvastatin) 70 mg/kg'lık dozda ağızdan verilerek hiperkolesterolemi üzerine etkilerine bakılmıştır. Bütün statin gruplarının kolesterol, trigliserit ve LDL- kolesterol değerlerini düşürdüklerini belirlemişlerdir [59].

Çalışmamızda farelerle yapılan deney sonuçları Jonston ve arkadaşlarının yaptığı deney sonuçlarını desteklemektedir. Simvastatin verilen farelerde simvastatinin kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol seviyelerini düşürürken HDL-kolesterol seviyesini yükselttiği belirlenmiştir.

Bennani ve arkadaşlarının çalışmasında 32 kum sıçanı 7 ay boyunca hiperkalorik diyetle beslenip bu hayvanlar 10 kontrol, 13 bitki özütü uygulanan ve geri kalanı hipokolesterolemik ilaç olan simvastatin grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. % 10'luk *Olea europea* bitki detoksikasyonu hazırlanmış ve 3 ay boyunca 1,5 ml/100 gr olarak ağızdan verilmiştir. Sonuçlar bitkinin LDL ve VLDL kolesterol seviyelerindeki düşüşe bağlı olarak hipokolesterolemik etkisi (%42) bulunduğunu göstermiştir. Buna ek olarak hipoglisemik (%16) ve antihiperglisemik (%40) etki ile beraber insülinde %27'lik bir azalma da gözlenmiştir. Simvastatinin kronik uygulanması total kolesterolü (%32), LDL ve VLDL kolesterolü azaltmıştır. Bütün uygulamalar trigliserit ve HDL kolesterol plazma seviyelerinde önemsiz bir azalmaya yol açmıştır [60].

İntestinal sistemde kolonda bulunan bakterilerin dahil olduğu mekanizmada plazma kolesterol konsantrasyonlarının safra asitleri dekonjugasyonu yolu ile değiştirilebileceği belirtilmektedir [61].

İntestinal sistemden tekrar enterohepatik dolaşıma geçen non-konjuge safra asitleri, de novo safra asiti sentezi için kolesterolle birlikte kullanılır. Bu da vücutta

kolesterol stoklarının azalmasına yol açar. Kefir içinde bulundurduğu zengin mikroflorasına bağı olarak intestinal sistem ve enterohepatik dolaşımı etkileyerek plazma kolesterol seviyesini etkileyebilmektedir.

Sonuç olarak kefir ve simvastatin verilen hiperkolesterolemili fareler üzerinde yapılan bu çalışmada her iki grupta da birbirine yakın oranlarda kolesterol azalması gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında hiçbir yan etkisi olmayan hatta kolesterolü düşürdüğü gibi diğer sağlık konularında da yararlı olan kefirin kullanılmasının sağlık açısından yararlı olacağı düşünülmektedir. Kefirin total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol üzerinde organizma açısından olumlu etkilerinin ve mekanizmasının anlaşılması ve statin grubu ilaçlarla daha ayrıntılı kıyaslamaların yapılması açısından daha kapsamlı çalışmaların devam etmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Gönç, S., Akalın, A. S., Kılıç, S.,1996. Fermente Süt Mamülleri ve Kolesterol Arasındaki İlişkiye Ait Bir Değerlendirme. Gıda Dergisi, 21(2), 89-94.
- [2] Demirci, M., Güldaş, M., Başoğlu, F., 1996. Gıdalardan Kolesterol Azaltılabilir mi? Gıda Dergisi, 21(3), 149-152.
- [3] Akalın, A. S., Gönç, S., Düzel, S., 1997. Influence of Yogurt and *Acidophilus* Yogurt on Serum Cholesterol Levels in Mice. J. Dairy Sci.,80, 2721-2725.
- [4] Urkun, T., 1998. Kolesterolü Azaltılmış Tereyağı ve Bazı Özelliklerinin Araştırılması. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Süt Teknolojisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi (Yayınlanmamış), İzmir.
- [5] Vance, D. E., Van den Bosch, H., 2000. Cholesterol in the Year 2000. Biochimica et Biophysia Acta 1529, 1-8.
- [6] Voet, D., Voet, J. G., 1995. Biochemistry. Jhon Wiley and Sons. America, 1361s.
- [7] www.chemistry.nd.edu/.../gezelter/photos/1129/
- [8] Metin, M., 1998. Süt Teknolojisi Sütün Bileşimi ve İşlenmesi. E. Ü. Mühendislik Fakültesi Yayınları No:33, 793s. Isparta.
- [9] Anar, Ş., 1998. Kolesterol Nedir? Dünya Gıda Dergisi, Eylül
- [10] Kramer, J.R.,2002 www.heartcenteronline.com/myheartdr/co.../artprn_rev.tm/ti lename=&ARTID=3
- [11] Tokullugil, A., Dirican, M., Ulukaya, E., 1997. Biyokimya. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul.
- [12] Gilliland, S. E., 1985. Assimilation of Cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. Applied and Environmental Microbiology, 49(2), 377-381.
- [13] McNamara, D. J., 1991. American Meat Science Association, 44th Reciprocal Meat Conference proceedings, Diet and Health Issues, 44, 147-152.
- [14] Simova, E., Beshkova, D., Angelov, A., Hristozova, Ts., frengova, G., Spasov, Z. : Lactic acid bacteria and yeasts in kefir grains and kefir made from them. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 28 (1): 1-6, 2002.
- [15] Beshkova, D.M., Simova, E.D. et al. : Pure cultures for making kefir. Food microbiol. 19(5): 537-544, 2002.

- [16] Yüksekadağ, Z.N., Beyatlı, Y.: Kefir mikroflorası ile laktik asit bakterilerinin metabolik, antimikrobiyal ve genetik özellikleri. Orlab online Mikrobiyoloji Derg. 01(02): 49-69, 2003.
- [17] La Riviere, J.W., Kooiman, P.: Kefiran, a novel polysaccharide produced in the kefir grain by *Lactobacillus brevis*. Arch. Microbiol. 59(1): 269-78, 1967.
- [18] Shiomi, M., Sasaki, K., Murofushi, M., Aibara, K.: Antitumor activity in mice of orally administered polysaccharide from Kefir grain. Jpn. J. Med. Sci. Biol. 35(2): 75-80, 1982.
- [19] Irigoyen, A., Arana, I. Et al. : Microbiological physicochemical, and sensory characteristics of kefir during storage. Food Chem. 90(4): 613-620, 2005.
- [20] Garrote, G.L., Abraham, A.G., De Antoni, G.L.: Inhibitor power of kefir: the role of organic acids. J. Food Prot. 63(3): 364-9, 2000.
- [21] Gülmez, M., Güven A.: probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 8(1): 83-89, 2002.
- [22] Kwak, H.S., Park, S.K., Kim, D.S.: Biostabilization of kefir with a nonlactose-fermenting yeast. J. Dairy Sci., 79(6): 937-942, 1996.
- [23] Sezer, Ç.: Kefirde laktik asit bakterilerinin tür düzeyinde araştırılması. Kafkas Üniv. Sağlık Bilimleri Ensti. Y. Lisans Tezi, Kars, 2003.
- [24] Fuller, R.: Probiotics 2. London: Chapman-Hall, 1997.
- [25] Otlés, S., Cagindi, O.: Kefir: A Probiotic Dairy-Composition, Nutritional and Therapeutic Aspects. Pakistan J. Nutr. 2(2): 54-59, 2003.
- [26] Güven, A., Güven, A. : Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlarda kefirin total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL- kolesterol ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 11(2): 127-131. 2005
- [27] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, ML-236C new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. J Antibiot (Tokyo) 29: 1346-1348, 1976.
- [28] Brown MS, Faust JR, Goldstein JL. Induction of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. J Biol Chem. 253: 1121-1128, 1978

- [29] Yamamoto A, Yamamura T, Yokohoma S, Sudo H, Matsuzawa Y. Combined drug therapy-cholestiramin and compactin- for familial hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 22: 493-497, 1984
- [30] Alberts AW, Chenj, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monoghan R, Currie S, Stapley E, Alberts SG, Hensens O, Hirsfield J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. Mevinolin:a highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA.* 77: 3957-3961, 1980
- [31] Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Invest Drugs.* 11:125–141, 2002
- [32] Hobbs HH, Brown M., Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolaemia. *Hum Mutat.* 1 445–466, 1992
- [33] Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation.* 101 207–213, 2000
- [34] Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for the regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest.* 80 1692–1697, 1987
- [35] Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2 205– 207, 2001
- [36] Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2 205– 207, 2001
- [37] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 344: 1383-1389, 1994
- [38] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 333: 1301-1307, 1995
- [39] Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of

pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 335: 1001-1009, 1996

[40] Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary Prevention of acute coronary events with lovastatin in men and woman with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 279: 1615-1622, 1998

[41] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 339: 1349- 1357, 1998

[42] McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs* 42 65–89, 1991

[43] www.chemistrydaily.com

[44] Brown MS, Goldstein JL. A receptor – mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 232: 34-47, 1986

[45] Grundy SM, Wega GL. Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 26: 1464-1475, 1985

[46] Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Lovastatin therapy reduces low density lipoprotein apoB levels in subjects with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J Lipid Res.* 31: 567-582, 1990

[47] Gaw A, Packard CJ, Murray EF, Lindsay GM, Griffin BA, Caslake MJ, Vallance BD, Lorimar AR, Shepherd J. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb.* 13: 170-189, 1993

[48] Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol.* 81: 32B-35B, 1998

[49] Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 81: 66B-69B, 1998

- [50] Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, Keilson LM, Brown WV, Miller VT, Shurzinske LJ, Black DM. Efficacy and safety of a new HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin. In patients with hypertriglyceridemia . JAMA. 275: 128-133, 1996
- [51] Crouse JR, Frolich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. Am J Cardiol. 83: 1476-1477, 1999
- [52] Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 81:582-587, 1998
- [53] Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMGCoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. Circulation. 80: 1313-1319, 1989.
- [54] Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. Expert Opin Investig Drugs. 9 2653–2661, 2000.
- [55] Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. J Clin Pharmacol. 32 630–638, 1992
- [56] Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 52 1639–1645, 1995.
- [57] Marshall, V.M., Cole, W.M. : Methods for making and fermented milks based on kefir. J. Dairy Res., 52: 451-456, 1985.
- [58] Güven, A., Güven, A., Kamiloğlu, N. N. : Kefirin lipid peroksidasyonu üzerine etkilerinin araştırılması. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 10(2): 165-169, 2004.
- [59] Johnston, T.P., Nguyen, L.B., Chu, W.A., Shefer, S. 2001. Potency of select statin drugs in a new Mouse model of hiperlipidemia and atherosclerosis International Journal of Pharmaceutics, 229, 75-86.
- [60] Bennani-Kabchi, N., Fdhil, H., Cherrah, Y., El Bouayadi, F., Kehel, L., Marqui, G., 2000. Therapeutic effect of *Olea europaea* var. *Oleaster* leaves on carbohydrate and lipid metabolism in obese and prediabetic sand rats (*Psammomys obesus*), Ann. Pharm. Fr., 58(4): 271-279

[61] Gilliland, E., Speck, M.L.: Deconjugation of bile acids by intestinal lactobacilli. *Appl Environ Microbiol.* 1977, 33:15-18.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Kadir ALKIŞ

Doğum Yeri : KOZAN

Doğum Tarihi : 18.02.1983

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Kozan 50. Yıl Lisesi (Süper Lise)

Lisans : Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji

Anabilim Dalı

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Yayımları (SCI ve diğer)

Diğer