

Received: June 2018 Accepted: December 2018

HİPERKOLESTEROLEMİ OLUŞTURULMUŞ FARELERDE KEFİR VE SİMVASTATİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aysel GÜVEN^{1,*}, Kadir ALKIŞ²¹ Başkent Üniversitesi, SHMYO, Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, Ankara² Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars

*ayselguven@hotmail.com

ÖZET

Çalışmada 36 adet Swiss albino tipi fare eşit 3 gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak belirlendi. Diğer gruplara 15 gün boyunca %3'lük(w/w) kolesterol 10 mg/kg oranda serum fizyolojikte çözünerek deri altından enjekte edilerek hiperkolesterolemi oluşturuldu. I. grup kolesterol kontrol grubu olarak kabul edilirken diğer iki gruba da sırasıyla kolesterol-kefir ve kolesterol- simvastatin 30 gün boyunca verildi.

Çalışmanın sonunda açlık kanları alınarak otoanalizörde kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol ölçümleri yapıldı. Ölçümler sonucunda kefirin ve statin içerikli ilaçların kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol değerlerini birbirlerine yakın oranlarda düşürdüğü ve HDL-kolesterol değerlerinin kontrol gruplarına göre yükselttiği belirlendi.

Key Words: Hiperkolesteremi, fare, kefir, statin.

THE EFFECTS OF KEFIR AND SIMVASTATIN THE MICE CONSTITUTED THE HYPERCHOLESTEROLEMIA

ABSTRACT

In this study 36 Swiss albino type mice were divided into 3 groups. The first group was determined as the control group. Other groups received 3% (w/w) cholesterol at a dose of 10 mg/kg for 15 days and than injected subcutaneously with hypercholesteremia. Cholesterol-kefir and cholesterol-simvastatin were administered for 30 days in the other two groups, respectively. At end of the study, fasting blood was taken and auto-analyzer cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LD- cholesterol measurements were performed.

As a result of the measurements, it was determined that kefir and statin cpntaining drugs

decreased cholesterol, triglyceride and LDL- cholesterol levels close to each other and HDL- cholesterol values were found to increase according to control groups.

Key Words: Hypercholesteremia, mouse, kefir, statin.

GİRİŞ

Son yıllarda fermente bir süt ürünü olan kefir üzerine giderek artan ve çeşitlenen araştırmalar mevcuttur. Kefir fonksiyonel gıdalar arasında yer alan, asit ve alkol fermantasyonunun birlikte gelişimi ile oluşan fermente bir süt ürünüdür.

Kefirin insan sağlığını korumada birçok yönden faydaları vardır. Kardiyovasküler hastalıklardan, hiperkolesterolemiden ve kanserden korunmada, diyare, kabızlık, mukozal ve sistemik bağışıklığın güçlenmesinde ve tedavisinde rol oynadığı bilinmektedir (1-4).

Çalışmalara göre probiyotik bakteriler ile üretilen fermente süt ürünlerinin tüketilmesi, insanlarda düşük kolesterol düzeyinin oluşmasına neden olmaktadır. Bunun nedeni fermente süt ürünlerinde bulunan Beta-galaktosidaz enzimi ve bazı bakterilerin yiyeceklerle alınan kolesterolü metabolize etme yeteneğinde olmasından olabilir. Ayrıca bazı laktobasillerin safra tuzlarını parçalayarak safra tuzlarının karaciğer tarafından emilmesini engellemesi ve karaciğerin safra tuzu sentezlemek için serum kolesterolünü kullanmaya yönelmesi serumda kolesterol miktarının azalmasına neden olmaktadır. Kefirin insanlardaki hipokolesterolemik etkisinin kefir fermantasyonu süresince karaciğerde yağ birikimine neden olduğu bilinen orotik asiti azaltması özelliği ile ilişkili olduğu da rapor edilmiştir(7-10). Konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda sekiz hafta süreyle yoğurt ile beslenen farelerdeki toplam serum kolesterol seviyesinin kontrol grubundan % 8.4 daha düşük olduğunu tespit etmiştir (11). Diğer bir çalışmada 2 ay süre ile diyetlerine kolesterol ilave edilen tavşanların kan lipid oranı ve oksidasyon durumu incenmiş ve kefir ile beslenme sonucunda kolesterol, tigliserid düzeylerinde önemli oranda azalma olduğu bulunmuştur (5). Kan kolesterolünü düşürmede fermente süt ürünlerinin payı konusundaki çalışmaların kalp damar hastalıklarının seyri izlendiğinde, kan kolesterol seviyelerinin sürekli yüksek olması kolesterol molekülünün sorgulamamıza neden olmuştur. Bu nedenle de Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında alınan farelerde hiperkolesterolemi oluşturuldu sonra da kefirin ve statin içeren ilaçların kolesterol üzerine etkileri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Hayvan Materyali

Çalışmada Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında hiperkolesterolemi oluşturmak amacıyla alınan 36 Swiss albino tipi fare her bir grupta 12şer adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve standart yem ve su ile beslendi. Diğer gruplara 15 gün süreyle %3'lük(w/w) kolesterol 10 mg/kg oranda serum fizyolojikte çözünerek deri altından enjekte edildi ve her gruptan dörder adet fare alınarak hiperkolesterolemi olup olmadıkları kontrol grubuyla karşılaştırılarak tespit edilmek üzere kan analizleri yapıldı. Bütün gruplara standart fare yemi ve su yanında II. ve III. gruplara sırasıyla kefir(30 ml/kg) ve simvastatin (10mg/kg oranda serum fizyolojik içinde çözülmüş halde) 30 gün boyunca verildi. Uygulama sonunda bir gün aç bırakılan fareler Servikal dislokasyonla öldürüldü ve enjeksiyonla kalplerinden alınan kan örnekleri incelendi.

Kimyasal Analizler

Trigliserit, LDL(Düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL(Yüksek dansiteli lipoprotein)-kolesterol miktarı Biotrol ticari marka kit ile otoanalizörde, LDL-kolesterol miktarı Friedwold formülüne göre (12) hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Bulgular SPSS 16.0 İstatistik Programının Duncan Testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Deneyler sonunda kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL ölçümleri yapılarak istatistiksel analizler tablolar halinde verildi.

BULGULAR

Çalışmada 15 gün süreyle kolesterol enjeksiyonu yapılan fareler kontrol grubu karşılaştırılarak hiperkolesterolemi olup olmadıkları tespit edildi. Çalışmada sadece hiperkolesterolemili farelerden kefir ve Simvastatin verilenlerin trigliserit değerleri arasında önemli düzeyde ($p < 0,001$) bir azalma meydana geldiği tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1 : Trigliserit üzerine 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 |

*($p < 0,001$)

HDL değerleri duncan testine göre istatistiksel olarak hesaplanarak deney grupları arasında anlamlı derecede artmanın olduğu belirlendi.

Tablo 2: HDL-kolesterol üzerine kefirin ve simvastatinin etkileri.

| DeneySEL gruplar (n=8) | HDL (mg/dl) |
|---|----------------|
| Hiperkolesterolemili Grup (Kontrol) | 42,16 ± 2,13 |
| Hiperkolesterolemi + Kefir (30 ml/kg) | * 57,71 ± 5,90 |
| Hiperkolesterolemi + Simvastatin (10 mg/kg) | * 55,42 ± 5,38 |

*(p<0,001)

LDL değerlerinin deney grupları arasında anlamlı derecede bir azalma olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. LDL-kolesterol üzerine kefirin ve simvastatinin etkileri.

| DeneySEL gruplar (n=8) | LDL-kolesterol (mg/dl) |
|---|------------------------|
| 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 |

*(p<0,001)

Çalışmanın sonunda kontrol kefir ve kontrol simvastatin olarak belirlediğimiz grupların arasında herhangi bir anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hiperkolesterolemi aterosklerotik vasküler hastalığının etyopatogenezinde yeralan düzeltilebilir risk faktörlerinin önden gelenlerindedir. Hiperkolesterolemi tedavisindeki en önemli gelişmelerden biri statinlerin keşfidir. Statinlerin bulunması ile koroner arter hastalığı (KAH)'nın birincil ve ikincil korunmasında önemli aşamalar kaydedilmiştir. Ancak her ne kadar iyileştirici etkileri kesinleşmişse de buna eşlik eden klinik sonuçlar oldukça anlamlıdır (13,14). Bu nedenle bu konuda alternatif gıdalara yönelme artmıştır.

Kefir, yüksek kolesterol seviyelerinin kontrol altına alınmasında ve kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli role sahip olduğu ifade edilmektedir(5,15). Bu etki muhtemelen kefirde bulunan Hidroksimetilglutarik ve/veya orotik asitlerinin kolesterol

sentezinde görev alan enzimleri engellemesindedir. Nitekim kefirin insanlardaki hipokolesterolemik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kefir fermantasyonu süresince karaciğerde yağ birikimine neden olduğu bilinen orotik asiti azaltması ile ilgili olduğu belirtilmektedir (16).

Diğer birçok çalışmada olduğu gibi (5,6,17) bu çalışmada da kan serumlarında yapılan kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterolü kefirin ve simvastatinin hemen hemen aynı oranlarda düşürdüğü HDL-kolesterolü ise yükselttiği istatistiksel olarak belirlenmiştir. Dişi hamstırlar %10 yağı alınmış süt, kefir, soya sütü ve soya kefiri ile 8 hafta süresince beslenmiş; soya sütü, kefir ve soya kefiri ile beslenenlerde serum triaçilgliserol, toplam kolesterol konsantrasyonlarında ve karaciğerde kolesterol birikiminde azalma eğilimi görülmüştür (7). Bir çalışmada da hiperkolesterolemili farelere 5 çeşit statin grubu ilaç (Provastatin, atorvastatin, simvastatin, lavostatin, fluvastatin) 70 mg/kg'lık dozda ağızdan verilerek hiperkolesterolemi üzerine etkilerine bakılmıştır. Çalışmada bütün statin gruplarının kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol değerlerini düşürdüklerini belirlemişlerdir (18). İntestinal sistemde kolonda bulunan bakterilerin dahil olduğu mekanizmada plazma kolesterol konsantrasyonlarının safra asitleri dekonjukasyonu yolu ile değiştirilebileceği muhtemeldir.

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 avantajlı olacağı düşünülmektedir. Kefirin total kolesterol, trigliserit, HDL- kolesterol ve LDL-kolesterol üzerinde organizma açısından olumlu etkilerinin ve mekanizmasının anlaşılması için, statin grubu ilaçlarla kıyaslama açısından daha kapsamlı çalışmaların devam etmesi gerekir. Farklı suşlarının etki mekanizmalarının da farklı olabileceğini veya söz konusu etkide bir ya da birkaç mekanizmanın aynı anda etkili olabileceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca probiyotikler ile serum kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkilerin tam olarak belirlenebilmesi için yeni ve daha fazla çalışmanın yapılması gerekli görülmektedir.

AÇIKLAMA

Bu çalışma KAÜ Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Bu çalışma için KAÜ Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Noori S 2012. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *Open Access Scientific Reports* (1):8, 2-9.
2. Liu JR, Wang SY, Lin YY, Lin CW 2002. Antitumour activity of milk, kefir and soya milk kefir in tumour bearing mice, *Nutrition and Cancer*, 44:183-7.
3. Alptekin Z, Demir M 2004. Kefir ve kefirin sağlık üzerine etkileri I. *Geleneksel Gıdalar Sempozyumu*, 23-24 Eylül Van, Türkiye, 257-262.
4. Adiloğlu, AK, Gönülateş N, Şenol A 2013. Kefir tüketiminin insan bağışıklık sistemi üzerine etkileri: Bir sitokin çalışması, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47:(2), 273-281.
5. Güven A, Güven A 2005. 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.
6. Güven A, Güven A. Gülmez M, Beytut E, Erişir M. Aterosklerotik farelerde kefir ve yoğurdun lipid peroksidasyonuna ve antioksidan enzimlere etkisi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 9:(1), 79-83 (2003).
7. Liu JR., Wang SY, Chen MJ, et al. 2006. Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefir in cholesterol-fed hamsters. *British Journal of Nutrition*. 95:939-946.
8. Liu JR, Lin YY, Chen MJ et al. 2005. Antioxidative activities of kefir. *Asian-Aust. J. Anim.Sci.* 18:(4),567-573.
9. Göneç S, Akçiçek E, Enfiyeci AS 1990. Yoğurdun terapistik etkisi, *E.Üniv. Ziraat Fak. Dergisi*, 27:(2), 245-260.
10. Erkmén O 2000. Probiyotik bakterilerin önemi, *Gıda Bilimi ve Tek.* 5:(1), 26-32.
11. Agerholm-Larsen L, Raben A Haulrik N et al. 2000. Effect of 8-week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr*, 54:(4),288-97.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin Chem*, 18: 499-505.
13. Kostner GM, Gavish D, Leopold B et al. 1989. HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp (a) levels. *Circulation*. 80: 1313-9.
14. Bredie SJ, de Bruin TW, Demacker PN 1995. Comparison of gemfibrozil versus simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile, and low-density lipoprotein oxidizability. *Am J Cardiol*, 75: 348-53.
15. Köroğlu Ö, Bakır E, Uludağ G, Köroğlu S, dayısoylu KS 2015. Kefir ve sağlık, *KSÜ Doğa Bil. Derg.*, 18: (1),26-30.
16. Brown MS, Goldstein JL 1986. Receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232: 34-47.
17. Özer D, Ozer BH 1999. Product of Eastern Europe and Asia. In Robinson, R.K. (Ed.), *Encyclopedia of Food Microbiology*, 2:798-805.
18. Johnston TP, Nguyen LB, Chu WA 2001. Potency of select statin drugs in a new Mouse model of hiperlipidemia and atherosclerosis, *International Journal of Pharmaceutics*, 229:75-86.