

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NERIUM OLEANDER'İN LİYOFİLİZE SIVI DİSTİLATININ
HİPOKOLESTEROLEMİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Harun KIZILAY

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ahmet Levent BAŞ

KONYA-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NERIUM OLEANDER'İN LİYOFİLİZE SIVI DİSTİLATININ
HİPOKOLESTEROLEMİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Harun KIZILAY

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

1.Danışman

Prof. Dr. Ahmet Levent BAŞ

2.Danışman

Doç. Dr. Nuray YAZIHAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 08202008 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2015

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Harun KIZILAY tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Farmakoloji ve Toksikoloji (VET) Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof. Dr. Bünyamin TRAŞ**
Selçuk Üniversitesi

İmza

Danışman: **Prof.Dr.Ahmet Levent BAŞ**
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: **Prof. Dr. Mehmet MADEN**
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: **Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL**
Afyon Kocatepe Üniversitesi

İmza

Üye: **Yrd. Doç. Dr. Gül ÇETİN**
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Hasan Hüseyin DÖNMEZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Kanda lipid düzeylerinin normal sınırlar dışında seyretmesi günümüzde kalp damar sistemi hastalıkları için büyük riskleri beraberinde getirmektedir. Lipid bozukluğu düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliseritler denen yağların yüksek seviyelerinin bulunduğu bir durumu tanımlar. Yüksek LDL kolesterolü ve yüksek trigliseritleri olan kişiler kalp hastalığı gelişmesi açısından artmış risk altındadır.

Bu çalışmada yüksek kolesterol diyeti uygulanan ratlarda artan total kolesterol, LDL, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkale fosfataz, glukoz ve trigliserid seviyelerinin, glukoz dışındaki değerlerin zakkum distilatı uygulaması ile düştüğü belirlendi. Bu sonuçlar, *Nerium oleander* distilatının hipokolesterolemik etkisi olduğu ve hiperlipidemik durumlarda karaciğeri koruyucu etkisi olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır.

Bu çalışmanın yapılmasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof.Dr. Ahmet Levent BAŞ'a, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Bünyamin TRAŞ'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Enver YAZAR, Prof.Dr. Muammer ELMAS, Prof.Dr. Halis OĞUZ ve Doç.Dr. Kamil ÜNEY'e, 2. tez danışmanım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr. Nuray YAZIHAN'a teşekkür ederim.

Tez projemi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'ne yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.2. Metabolik Sendrom.....	3
1.2.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	4
1.2.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri	7
1.3. Lipid Metabolizması	9
1.3.1. Normal Lipidlerin Metabolizması	10
1.3.2. Serbest Yağ Asitlerinin Metabolizması	10
1.3.3. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)	11
1.3.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)	11
1.3.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL).....	11
1.3.6. Kolesterol Sentezinin Düzenlenmesi	12
1.3.7. Apolipoproteinlerin Sentezi	12
1.3.8. Lipidlerin Sindirimi ve Emilmesi	13
1.3.9. Lipidlerin Taşınması	13
1.3.10. Lipidlerin Organizmada Dağılımları	14
1.3.11. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu.....	14
1.3.12. Yağ Asitlerinin Biyosentezi.....	15
1.3.13. Lipid Metabolizması Bozuklukları	15
1.3.14. Hiperlipidemi	15
1.4. Karbonhidrat Metabolizması.....	18
1.4.1. Glikojenezis	19
1.4.2. Glikojenoliz	19
1.4.3. Glukozun Organizmada Kullanılması	20
1.4.4. Glikoliz (Anaerobik Glikoliz).....	20
1.4.5. Trikarboksilik Asit Siklusu (TCA), Krebs Siklusu (Aerobik Glikolizis) .	21
1.4.6. Pentoz - Fosfat Yolu ile Glikolizis	21
1.4.7. Glukoneogenezis.....	22
1.4.8. Kan Glukozunun Düzenlenmesi	22
1.4.9. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	23
1.4.10. Lipid Metabolizması ile Karbonhidrat Metabolizması Arasındaki İlişki	23

1.5. Antihiperlipidemik Tedavi	25
1.5.1. Hiperlipidemide İlaç Tedavisi	25
1.6. Bitkisel Tedavi ve Antihiperlipidemik Etki	29
1.6.1. Bitkisel Ürünlerde Yan Etki	30
1.6.2. Tıbbi Amaçlarla Kullanılan Bitkilerin İlaçlarla Etkileşimi	32
1.6.3. Türkiye’de Tıbbi Bitkilerin Önemi.....	33
1.6.4. Antihiperlipidemik Etki Gösteren Bazı Bitkiler ve Nerium oleander ...	33
2. GEREÇ ve YÖNTEM	46
2.1. Materyal.....	46
2.1.1. Zakkum Ekstresinin Hazırlanması.....	46
2.1.2. Hayvan Materyali	46
2.2. Metot	46
2.2.1. Deneysel Yüksek Kolesterol Diyet Uygulaması	46
2.2.2. Kontrol ve Deneme Grupları	47
3. BULGULAR.....	48
4. TARTIŞMA.....	52
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
6. KAYNAKLAR	61
7. EKLER	70
EK A: Etik Kurul Kararı	70
8. ÖZGEÇMİŞ	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALB	Albumin
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ApoA	Apolipoprotein A
ApoB	Apolipoprotein B
ApoB100	Apolipoprotein B100
ApoCII	Apolipoprotein CII
ApoE	Apolipoprotein E
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozintrifosfat
ATP III	Adult Treatment Panel III
CO₂	Karbondioksit
CPK	Kreatin fosfokinaz
Cr	Kreatinin
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPIC	European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition
H₂O	Su
HbA_{1c}	Hemoglobin A _{1c}
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	Hepatik Lipaz

IDF	International Diabetes Foundation
IDL	Ara Dansiteli Lipoprotein
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
MAO	Mono Amin Oksidaz
MS	Metabolik Sendrom
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NCEP	National Cholesterol Education Program
NO	Nerium oleander
NSAID	Non-steroid Anti enflamatuar İlaçlar
TC	Total Kolesterol
TCA	Trikarboksilik Asit Siklusu
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserid
TNF – alfa	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TP	Total Protein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	World Health Organization

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***Nerium Oleander*'in Liyofilize Sıvı Distilatının Hipokolesterolemik Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

Harun KIZILAY

Farmakoloji-Toksikoloji (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA–2015

Zambakgiller (Apocynaceae) familyasında yer alan zakkum (lat. *Nerium oleander*, NO), Güney Portekiz'den başlayarak bütün Akdeniz sahilleri boyunca Suriye'de, Batı ve Güney Anadolu'nun dere yataklarında yetişir. Yazın çiçeklenen ve uzun bir çiçeklenme devresine sahip olan zakkumun meyvesi bakla şeklindedir. Zehirli olduğundan insan ve hayvanlar için tehlikeli olup, süs bitkisi olarak da yetiştirilir. Türkiye'de “zakkum, ağı çiçeği, kan ağacı, zıkkım ağacı” olarak ta bilinen *Nerium oleander*'in farklı kısımları Akdeniz havzasının farklı kesimlerinde halk arasında ödem, lepra, göz ve deri hastalıklarında kullanılmaktadır. Yapraklarında bulunan kardiyotonik içeriğin antibakteriyel, antikanser, kanama-pıhtılaşma zamanı ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri değişik araştırmalara konu olmuştur.

Bitkinin farklı kısımlarının incelenmesi sonucunda değişik glikozitler, triterpenler ve uzun zincirli bileşiklerin varlığı ortaya konmuştur. NO'nun parçalanmış yapraklarının su ekstresinde %2-3 oranında polisakkarit bulunur. Bileşime giren polisakkaritlerin %67'si galakturonik asit, ramnoz, arabinoz ve galaktoz'dan oluşur. Çok zehirli bir bitki olup 1 gram kuru yaprak bile insanda ölüme neden olabilir. Zehirlenme belirtileri bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve solunum yavaşlamasıdır. Sonuç olarak kalp yetmezliği ve ölüm görülebilir. Haricen ise bit, pire, kene gibi vücut parazitlerine karşı kullanılmaktadır.

Bu araştırmada 30 adet erkek Sprague-Dawley rat üç eşit gruba ayrıldı. Birinci grup “Kontrol grubu” olarak ayrıldıktan sonra ikinci gruba yüksek kolesterolli diyet ve üçüncü gruba yüksek kolesterol diyet + 10 ml *Nerium oleander* distilatına karşılık gelen liyofilize materyal gavaj yolu ile günde bir kez uygulandı. Üç aylık deneme süresinin sonrasında ratlardan kan alındıktan sonra ötenazi edildi. Kandan elde edilen serumlardan açlık kan glikozu, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, kreatinin, üre, total protein, ALT, AST ve ALP seviyeleri ölçüldü. Kontrol grup ile karşılaştırıldığında yüksek kolesterol diyetle beslenen grupta ALP, ALT, AST, kolesterol, glukoz, LDL ve trigliserit düzeylerinin yükseldiği ($P<0.05$), *Nerium oleander* uygulamasının ise yükselen ALP, ALT, AST, kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyini düşürdüğü ($P<0.05$) belirlendi. Sonuç olarak *Nerium oleander* distilatının hipokolesterolemik ve karaciğer koruyucu etkileri olabileceği ifade edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Hiperkolesterolemi; Hipokolesterolemi; *Nerium oleander*; Rat.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Evaluation of Hypocholesterolemic Activity of *Nerium oleander* Lyophilized Liquid Distillate

Harun KIZILAY

Department of Pharmacology and Toxicology (VET)

PhD THESIS / KONYA-2015

The Oleander (lat. *Nerium oleander*, NO) is a member of Apocynaceae family which is grown in all along Mediterranean coast starting from southern Portugal, Syria and stream beds of western and southern Anatolia. The fruit of oleander which flowered in summer and has a long flowering period shaped as faba bean. Because of the toxicity property it is dangerous for the human and animals and also grown as ornamental plants. The different parts of *Nerium oleander* (known as “zakkum, kan ağacı, zıkkım ağacı” in our country) would be used for the treatment of oedema, leprosy, eye and skin diseases in the different sections of the Mediterranean basin. The cardiotonic content in leaves has been subjected to different research related with effects on antibacterial, anticancer, bleeding-clotting time and the central nervous system .

The studies with the different parts of the plant has been resulted with the presence of long chain compounds, glycosides and triterpenes. The water extract of the leaves includes polysaccharides in ratio of %2-3 and the compounded polysaccharides of 67% consist galacturonic acid, rhamnose, arabinose and galactose .

That plant is extremely dangerous as of 1 g. of dry leaves can even cause death in humans. The symptoms of poisoning are nausea, vomiting, diarrhea, constipation and respiratory deceleration. And death may occur as a result of heart failure. Also externally, used against body interferences such as lice, flea, mite.

In this research, 30 male Sprague-Dawley rats were divided into 3 equal groups. After leaving the first group as a control group underwent Group 2 and Group 3 high cholesterol diet high cholesterol diet + 10 ml of *Nerium oleander* distillate lyophilized material was administered once daily by gavage route. The serum obtained from the blood fasting blood glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, creatinine, urea, total proteins, ALT, AST and ALP levels were measured. Compared with the control group in the group fed a high cholesterol diet, ALP, ALT, AST, cholesterol, glucose, LDL and triglyceride levels have increased ($P < 0.05$). As a result, might be said that the distillate of *Nerium oleander* have hypocholesterolemic and liver protective effects.

Key Words:Hypercholesterolemia; hypocholesterolemic; *Nerium oleander*; Rat.

1. GİRİŞ

Lipid bozuklukları ve sebep oldukları olaylar günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Özellikle diğer risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, aile hikâyesi, sigara, diyabet, sedanter yaşam tarzı vs.) ile birlikte olduğunda risk daha da artmaktadır.

Kan kolesterol düzeyindeki değişiklikler kalp hastalığının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Kandaki kolesterolün yüksek olması kalp hastalıklarına yakalanmadaki faktörlerin içerisinde en önemli etkidir. Kalp ve damar hastalıkları Türkiye ve diğer ülkelerde ölüm ve kalıcı hasarlara yol açan sorunlardır. Gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında kalp ve damar hastalıkları ilk sıradadır ve yüksek kolesterol, hipertansiyon, obezite gibi sorunların düzeltilmesi ile bu ölümler önlenabilir veya geciktirilebilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kalp ve damar hastalıklarını bir numaralı insanlık düşmanı ilan etmiştir. Kanda kolesterol ve LDL-kolesterolün yüksek olması hasta için risktir ve kolesterol yüksekliği bir kardiyovasküler faktördür. HDL-kolesterolün düşük olması da bir risktir. Bu riske sahip olan hastalarda kalp krizi, felç, damar tıkanması, böbrek yetmezliği gibi hastalıkların ortaya çıkma olasılığı daha fazladır.

Lipid metabolizması bozuklukları, majör ve düzeltilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Yapılan çok sayıdaki çalışmalarda serum kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki gösterilmiştir. HDL-kolesterol de bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Obezite ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak obez hastalarda, hipertansiyon, fiziksel aktivite azlığı, diabetes mellitus ve lipid metabolizması gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerine de daha sık rastlanır ve bu risk faktörleri obezitenin bağımsız etkisini maskeleyebilir.

Günümüzde bitkisel kaynaklı ilaç ve ilaç hammaddelerinin kullanımı ile ilgili bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca son yıllarda bitkiler üzerinde çok sayıda biyolojik aktivite deneyleri yapılarak aktif maddeler belirlenmekte ve aktiviteler bilimsel olarak kanıtlanmaktadır.

Bu çalışma ile yıllardır halk arasında folklorik olarak kullanılan Nerium oleander'in muhtemel potansiyel hipokolesterolemik etkisi ortaya konacaktır. Çalışmada Nerium oleander liyofilize sıvı distilatının, deneysel olarak hiperkolesterolemi oluşturulan ratlarda hipokolesterolemik etkisi araştırılmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

Dünya ve Türkiye'de erişkin toplumun takriben üçte birinde Metabolik Sendrom bulunması, yaşla birlikte artması, morbidite ve mortalite artışına neden olması Metabolik Sendromu giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmiştir (Laaksonen ve ark 2002).

Metabolik Sendrom (MS), bir bireyde genetik faktörler ve çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün toplandığı hastalıklar grubudur. MS'un başlıca komponentleri; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, visseral obezite, hiperkoagulabilite olarak sıralanmaktadır. Temelinde yatan fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri sonucu bir epidemi haline gelen MS, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır (Laaksonen ve ark 2002)

Bir diğer tanımlamada ise MS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya Diabetes Mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati (Vessby ve ark 2001, Aslan 2003).

Çağın hastalığı, epidemisi olarak da isimlendirilen bu sendrom, gelişmiş ülkelerde daha sık olmak üzere tüm Dünyada ve Türkiye'de giderek ön plana çıkan bir sağlık sorunudur. Zamanla bu sendromu barındıran insan sayısı artmaya devam edecektir. MS önlenemez ve tedavi edilebilir bir risk faktörüdür. Bu nedenle MS'un gelişimine neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bu klinik tablonun önlenmesine yönelik tedbirlerin mümkün olan en erken yaşta alınması büyük önem arz etmektedir (Kıtiş ve ark 2010).

MS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20–29 yaş grubunda % 6.7, 60–69 yaş grubunda ise % 43.5

oranında görülmektedir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide Metabolik Sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda Metabolik Sendrom hastasıdır. Türkiye’de Metabolik Sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28 ve kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (Şendur ve Güven 2011).

MSsıklığının yaklaşık %32 saptandığı bu popülasyonun alt grup verilerine bakıldığında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), kolesterol ve karın şişmanlığının en sık izlenen MSbileşenleri olduğunu görülmektedir. Kentsel yaşam tarzının hâkim olduğu bu popülasyonun, yarıdan fazlasında ise MSbileşenlerinden en az ikisinin bulunduğu ortaya konmuştur. Bu veriler MS’un yaygın ve önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Onat ve Şansoy 2002).

1.2. Metabolik Sendrom

Geralg (1988) yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake’ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış çok düşük özgül ağırlıklı lipoprotein (VLDL) düzeyleri, azalmış HDL düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı (İKH) riskinin yükseldiği bulgular bütününe “Sendrom X” adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştır (Özbey ve Orhan 2003). Bu tanımlamadan sonra değişik çalışmalar iskemik kalp hastalığına yol açan semptomlar serisinin geliştirilerek değişik isimler altında belirtilmiştir. Sendrom X tablosu içine üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom XPlus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği kardiyovasküler riski artırması nedeniyle “deadly quartet” (ölümcül dördü) olarak adlandırılırken, diyabet, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz birlikteliği “deadly pentat” (ölümcül beşli) olarak adlandırılmıştır. Bunlara ilave olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi deadly sextet (ölümcül altılı) veya deadly orkestra (ölümcül orkestra) olarak isimlendirilmektedir (Özbey ve Orhan 2003).

Tanımlanan bu tablolar içinde insülin direnci ortak sorumlu olarak yer almaktadır. Çeşitli risk faktörleri içinde insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı,

hipertansiyon, VLDL artışı, HDL azalması ile birlikte abdominal şişmanlığın yanı sıra postprandial lipide mi ve küçük yoğunluklu LDL partikülleri hakimiyeti sayılabilir. Bu tablolar günümüzde MS, insülin direnci sendromu gibi isimler ile anılmaktadır (Lewis ve Steiner 1996,Özbey ve Orhan 2003).

MS tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzındaki olumsuz değişiklikler MS’u bir epidemi haline getirerek, kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır (Reaven 1988, Meigs ve ark 2002).

MS’lu bireyler koroner arter hastalıkları, arter duvarında plak oluşumu ile ilgili diğer hastalıklar (periferik damar hastalıkları ve inme gibi) ve Tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Bu sendromun belirleyicisi olan risk faktörleri; abdominal obezite ve insülin direncidir. MS’la ilgili diğer risk faktörleri ise fiziksel inaktivite, yaşlanma, hormonal dengesizlik ve genetik yatkınlıktır (Reaven 1988, Meigs ve ark 2002).

MS’u oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (Grundy 1998) (Çizelge 1.1.)

Çizelge 1.1. Metabolik Sendrom’un klinik yansımaları.

METABOLİK SENDROMUN KLİNİK YANSIMALARI	
Diabetes Mellitus	Dislipidemi
Esansiyel hipertansiyon	Hiperkoagulabilite
Visseral obezite	Hiperürisemi
Osteoporoz	Yağlı karaciğer sendromu
Polikistik over sendromu	Uyku apnesi

1.2.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MS tanısı için çeşitli kuruluşlar basit kriterler geliştirme girişiminde bulunmuşlardır. İlk öneriyi 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yapmıştır. DSÖ insülin direncinin altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direnci bulgusunu gerekli görmüştür. DSÖ kriterleri ile tanı, bir hastada

insülin direncine ilişkin bulgu varsa ve buna ek iki risk faktörüyle birlikte konulabilmektedir (NCEP 2001).

Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyleri, azalmış HDL düzeyleri ve mikroalbuminüri varlığı yer almıştır. DSÖ Metabolik Sendrom teriminin tanı kriterlerini karşılayan Tip2 DM'li hastalar için kullanılmasına izin vermiştir (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2. WHO Metabolik Sendrom tanı kriterleri.

-
- Hiperinsülinemik *ÖGLİSEMİK* Klemp İle Ölçümde İnsülin Rezistansı (Glukoz Kullanımı Normalden % 25 Düşük)
 - OGTT de bozulmuş glukoz intoleransı (2. Saate PG $\geq$ 140 mg/dl)
 - Bozulmuş açlık plazma glukozu intoleransı (APG $\geq$ 110mg/dl)

Bunlardan mutlaka birisi ve alttakilerden 2 veya daha fazlası

- Kan basıncı $\geq$ 140/90 mmHg
 - Trigliserid TG $\geq$ 150 mg/dL
 - HDL-kolesterolü
Erkek için $<$ 35 mg/dL
Kadın için $<$ 39 mg/dL
 - Bel/kalça oranı
Erkek için $<$ 0.90
Kadın için $<$ 0.80
 - Mikroalbuminüri $>$ 20 μ g/dk
-

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP, National Cholesterol Education Program) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) Metabolik Sendrom'un tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (NCEP 2001, Ford ve ark 2002). Bu çaba ile ATP III'ün amacı aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek, uzun dönem risk taşıyan ve riskin azaltılması için klinik yaşam tarzı değişimlerin yapılması gereken kişilerin ayırt edilmesi olmuştur. ATP III kriterleri, insülin direncinin gösterilmesini gerektirmemiştir. İnsülin direncinin doğrudan ölçümleri zahmetlidir ve tam anlamı ile standartlaştırılmamıştır. Her ne kadar ATP III paneli metabolik risk faktörlerinin gruplanmasını benimsemişse de patogenez hakkında sonuçlar çıkarmamıştır. Bu nedenle ATP III kriterleri tanı için tek bir faktörü değil, bunun yerine tanı konması için 3 ile 5 faktörün varlığını temel almıştır (Çizelge 1.3). Bunlar abdominal obezite,

yüksek TG düzeyi, azalmış HDL düzeyi, yükselmiş kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozudur.

Çizelge 1.3. ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri(5 kriterden 3'ü olmalı).

-
- Abdominal obezite
erkek için > 102 cm
kadın için > 88 cm
 - Serum trigliseridi ≥ 150 mg/dl
 - HDL– kolesterolü
erkek için < 40 mg/dl
kadın için < 50 mg/dl
 - Kan basıncı $\geq 130/85$ mmhg
 - Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl
-

2005'de Uluslararası Diyabet Vakfı (IDF, International Diabetes Foundation) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (Alberti ve ark 2005) (Çizelge 1.4).

Çizelge 1.4. IDF Metabolik Sendrom tanı kriterleri(birinci kriter zorunlu, ilave olarak iki kriter daha olmalı).

-
- Abdominal Obezite
Erkek için > 94 cm
Kadın için > 80 cm
 - Serum Trigliseridi ≥ 150 mg/dl
 - HDL – kolesterolü
Erkek için < 40 mg/dl
Kadın için < 50 mg/dl
 - Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg
 - Açlık Kan Şekeri ≥ 100 mg/dl
-

IDF klinik tanımı, abdominal obeziteyi tanı için gerekli kılmaktadır. Bu olduğunda, ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek iki faktör tanı için yeterli olmaktadır. IDF, abdominal obezite ile diğer MSrisk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar olduğunu vurgulamıştır. Avrupa orijinli kişiler için IDF, abdominal obezite eşik değerlerini erkeklerde >94 cm ve kadınlarda >80 cm bel çevresi olarak belirlemiştir. IDF ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değerini 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye düşürmektedir. Bu değişiklik yakın zamanda değiştirilmiş olan bozulmuş açlık glukozu için Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA, American Diabetes Association) kriterlerine karşılık gelmektedir(ADA 1993, Laaksonen ve ark 2002). (Çizelge 1.4).

Mevcut kriterlere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde Metabolik Sendrom görülme sıklığı %23,7 olarak bulunmuştur (Park ve ark2003).

Onat ve ark (2002), yapmış olduğu TEKHARFçalışmasında yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye'de Metabolik Sendrom'un 30 yaş ve üstü nüfusun %37'sinde yani 9.2 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada Metabolik Sendrom'un Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde %42, kadınlarda %64 olduğunu da belirtilmiştir.

1.2.2. Metabolik Sendrom Bileşenleri

Obezite

Santral veya abdominal obezite olarak adlandırılan visseral yağfazlalığı, Metabolik Sendrom'un bir komponentidir ve kardiyovasküler risk artışı ile birlikte seyretmektedir (Grundy 2002). Santral obezite, hiperinsülinemi, insülin direnci, diyabetikdislipidemi, hipertansiyon, albüminüri, proinflamatuvar ve protrombotik gibi klinik durumlarla birlikte gerçekleşmektedir(Isomaave ark 2001).Önceki yıllarda vücutta yağ birikiminin sadece fazla enerji depolamak için olduğu sanılırdı. Fakat sonraları yağ hücrelerinin birçok madde salgıladığı ve bu nedenle metabolik açıdan aktif bir organ olarak davrandığı fark edildi. Yağ hücreleri santral sinir sistemine afferent yollarla bağlı ve beta hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, TNF-alfa ve adinopektin gibi çeşitli adipositler vasıtasıyla arterial enflamasyon üzerine etkilidirler(Xu ve ark 2002, Chandran ve ark 2003, Lau ve ark 2005).Obezite direkt olarak insülin direncine yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir. Gerek visseral gerekse subkütan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken özellikle visseral ve santral obezite daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır (Tracy 2001, Hayashi ve ark 2003). Normal vücut kitle indeksine sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile Metabolik Sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir(Alexander ve ark 2003).

Dislipidemi

İnsülin direncine bağlı dislipidemide kan trigliserid düzeyi 150 mg/dL'nin üzerinde iken HDL düzeyi erkekler için 40 mg/dL, kadınlar için 50 mg/dL'nin

altındadır (Davidson ve ark 2007). Lipid partiküllerinde trigliserid miktarının artması metabolizmayı değiştirmektedir. Trigliseritten zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseritten zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterosjenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir(Lewis ve Steiner, 1996,Ginsberg 2000, Kendall ve Harmell 2002).

Hipertansiyon

MS'lu hastaların yaklaşık 1/3'ünde hipertansiyon görülmektedir. Primer olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olması mümkündür. Bununla birlikte hedef kan basıncı değeri olan 130-135/85 mmHg seviyelerine ulaşmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), β -bloker, Ca-kanal blokörleri gibi standart antihipertansif ilaçlar ilk sırada tercih edilmelidir (Ferranini ve Natali 1991, Malhotra ve ark 2001, Vijan ve Hayward 2003).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte MS'un altta yatan baskın riskfaktörüdür(Grundy ve ark 2005). Hemen tüm tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci olmasına rağmen, henüz diyabetin gelişmediği ancak MS'a sahip olduğu çok daha fazla sayıda hastada insülin direnci gösterilmiştir (Ferranini ve ark1991). İnsülin; kas, yağ ve karaciğer gibi kan şekerini kullanan dokulara şekerin alınması ve kullanılmasını sağlayan, pankreastan salınan bir hormondur. Dokularda insülin direnci varsa şekerin dokulara alınıp kullanılması ve yakılması zor olur. Bu durum daha çok insülin salınmasına yol açar. Pankreas daha çok insülin salarak şekerin dokular tarafından kullanılması için daha fazla çalışır. Aşırı salınan insülin açlık hissine, daha çok yeme ve atıştırma neden olarak bir kısır döngü oluşturur. Bu durum hem insülin rezervini azaltır hem de kanda dolaşan aşırı insülin miktarı obezite, hipertansiyon, ateroskleroz gibi kronik hastalıkların oluşması için uygun bir ortam hazırlar (Ukpds 1998).

Framingham Cohort çalışmasında normal plazma glukoz değerlerinde bile (90-125 mg/dL) artan glukoz seviyeleri ile koroner arter hastalığının metabolik risk

faktörlerinden olan hipertansiyon, dislipidemi, obezite, düşük HDL düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi ve hiperinsülinemisinin daha fazla kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Meigs ve ark 1998). Benzer bir çalışma olan EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) çalışmasında diyabeti olmayan erkek bireyler incelendiğinde %5,0- 5,4 değerleri arasındaki HbA_{1c} seviyesine sahip bireylerin, %5 ten düşük HbA_{1c} seviyelerine sahip bireylere göre daha fazla kardiyovasküler risk taşıdığı bulunmuştur (Khaw ve ark 2001). Bu nedenle açlık kan şekeri (AKŞ) 90 mg/dL nin üzerinde olan ve yavaş yavaş artan bireylerde beraberinde artan bir insülin direnci olması muhtemeldir.

1.3. Lipid Metabolizması

Lipidler, vücutta enerji kaynağı, hücre zarının yapı elemanları ya da steroid hormonları, prostaglandinler ve safra asitlerinin öncül molekülleri olarak kullanılmaktadırlar. Vücutta bulunan başlıca lipidler; kolesterol esterleri, trigliseridler, fosfolipidler ve esterleşmiş yağ asitlerinden oluşmaktadırlar (Rawn 1989, Ottoway ve Apps 1984). Lipidlerin suda çözünürlüklerini artıran ve plazmada taşınmalarını sağlayan ise lipoprotein denen özel yapılardır. Lipoproteinin dış kısmında apolipoprotein ve polar lipidler (fosfolipid ve serbest kolesterol)'den oluşan bir tabaka ile iç kısmında hidrofobik ve nötral lipidler (trigliserid ve kolesterol esteri)'den oluşan çekirdek yapısı bulunmaktadır (Mayes 1993, Rifai ve ark 1999).

Lipoprotein yapısında yer alan proteinler apolipoprotein (apo) olarak adlandırılır. Yaklaşık on değişik protein partikülü çeşitli lipoproteinlerle ilişkilidir ve adlandırılmasında apoA, apoB, apoC gibi harfler kullanılır (Rawn 1989).

Apolipoproteinlerin başlıca fonksiyonları; lipoprotein yapısındaki fosfolipidlerle birleşerek kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin çözünür hale gelmesine yardım etmek, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) gibi enzimlerin aktivitelerinin düzenlenmesinde rol almak ve lipoproteinlerin hücrelerdeki reseptörler tarafından tanınmasını sağlayarak, reseptöre bağımlı endositoz ile hücre içine alınmasını kolaylaştırmaktır (Mayes ve ark 2004).

Plazmada, şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) olmak üzere dört ana lipoprotein mevcuttur(Gözükara 1990).

Besinlerde bulunan lipidlerin en büyük kısmını triaçilgliseroller oluşturur, daha az olarak kolesterol ve diğer bazı lipitler de bulunmaktadır. Triaçilgliseroller (nötral yağlar) organizmada hem depo hem yapı maddesi olarak bulunmalarına karşın fosfatidler, kolesterol ve glikolipitler yağ dokusunda depo edilmezler, fakat birçok organlarda yapı maddesi olarak görev almaktadırlar(Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.3.1. Normal Lipidlerin Metabolizması

Trigliseridler ve kolesterol esterleri, lipoprotein formunda taşınmaktadırlar. Trigliseridler, kolesterol esterleri ile yağda çözünen vitaminler, lipoproteinlerin çekirdeğini oluştururlar ve bu çekirdekte fosfolipid tabakası, serbest kolesterol ve apolipoprotein tarafından çevrilmiştir (Rawn 1989).

Apolipoprotein, lipid transportunun önemli düzenleyicilerindendir. Bunlar; reseptörler, enzimler ve lipid transport proteinleriyle etkileşimlere aracılık ederek lipoprotein paketlenmesi, lipid transportu ve lipid metabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar (Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.3.2. Serbest Yağ Asitlerinin Metabolizması

Plazmada bulunan yağ asitlerinin %95'den fazlası trigliserid, fosfolipid ve kolesterol esterlerinde bulunmaktadır. Yağ asitlerinin %2 – 5'i ise serbest formda, diğer lipidlerle esterleşmemiş formda bulunurlar ve bunların tamamı, plazmada albümine bağlı halde bulunmaktadır. Esterleşmemiş yağ asitleri 'serbest yağ asitleri' olarak isimlendirilmektedirler ve bu serbest yağ asitleri dolaşımdaki lipoproteinlerin meme, kas veya yağ dokusunda bulunan lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilmeleri sonucunda oluşmaktadırlar (Rawn 1989).

Plazmada bulunan serbest yağ asitlerinin akibeti, glukoz miktarına bağlıdır. Glukoz bulunması durumunda, serbest yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak

kullanılmaları azalarak, yağ hücrelerinde trigliseridleri oluşturmak üzere esterleşirler(Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.3.3. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

VLDL, karaciğerde sentez edilmektedir. VLDL’de bulunan trigliseridlerin üç kaynağı bulunur; albuminden ayrılan yağ asitleri, endositoz yoluyla alınan lipoproteinlerden sindirilen trigliseridler ve karaciğerde endojen olarak de novo sentez yolu ile sentezlenen trigliseridlerdir. VLDL lipoproteinleri, karaciğerde sentezlendikten sonrasüt veren meme dokusu, kas veya yağ dokularındaki bulunan lipoprotein lipaz enzimi, apoCII tarafından aktifleştirilerek trigliseridlerin hidrolizi sonucunda serbest yağ asitlerinin oluşmasını sağlamaktadırlar. Oluşan serbest yağ asitleri, kaslarda enerji temini için kullanılırken yağ dokusunda tekrar trigliseridlere dönüştürülerek yağ olarak depo edilmektedirler. Yağ asit miktarı azalan bu lipoproteinler ara dansiteli lipoproteinler (IDL) olarak isimlendirilmektedirler. IDL, karaciğer tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır ya da bir miktar daha yağ asidi kaybederek düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL) dönüşürler(Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.3.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)

LDL; kolesterol yönünden zengin, ApoB₁₀₀ taşıyan, yağ asitlerinin kolesterol esterleşmiş haldeki kolesterol esterlerini içermektedirler. Bu lipoprotein taşımış olduğu kolesterol ve kolesterol esterlerini bağladığı hücreye vermektedir. LDL, taşımış olduğu kolesterolü arter duvarına da taşıdığından yüksek plazma LDL düzeyi, ateroskleroz için en büyük risk faktörüdür (Ottoway ve Apps 1984).

1.3.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

En küçük lipoprotein olan HDL lipidden fakir, apolipoproteinden zengin olup karaciğer ve ince bağırsaklarda sentezlenirler. Sentezlenen HDL, fosfolipid, kolesterol ve apoE içermiş bir şekilde, çift lipid tabakasından oluşmuş diskoid partikülleri olarak salgılanır. Çift lipid tabakasında, fosfolipidler ve esterleşmemiş kolesterol bulunmaktadır. Fosfolipidlerin ‘hidrofil’ fosfat baş kısımları dışarıya yönelmiş bir şekilde sıralanır ve bunlar da apolipoproteinler tarafından çevrelenmektedirler. Diskoid HDL, plazmaya salındıktan sonra çekirdeği,

esterleşmiş kolesterol ile dolmaya başlayarak HDL'ye dönüşmektedirler(Rawn 1989).

HDL, fosfatidilkolin(lesitin) ve kolesterolden, kolesterol esterlerinin oluşumunu katalizleyen lesitin – kolesterol açıl transefaz (LCAT) enziminin yanında birçok apolipoprotein içermektedir. Lipoproteinlerin yüzeyindeki LCAT ile şilomikron ve VLDL kalıntılarından, kolesterol ve fosfatidilkolinleri kullanarak, esterleşmiş kolesterol oluşmaktadır. Bu kolesterol esterleri, büyümekte olan HDL partikülünün çekirdeğini oluşturmaya başlar ve böylece kolesterolden zenginleşen lipoprotein HDL partikülüne dönüşür. Kolesterolden zenginleşen bu lipoprotein daha sonra karaciğere dönerek kolesterolünü boşaltmaktadır(Rawn 1989).

Kolesterol hücre membranlarının önemli bir bileşenidir ve steroid hormonlarının öncül molekülüdür (Ottoway ve Apps 1984).

1.3.6. Kolesterol Sentezinin Düzenlenmesi

Kolesterol sentezi, karmaşık ve enerji gerektiren bir olaydır. Kolesterol sentezi başta hücre içindeki kolesterol miktarı ve glukagon ile insülin hormonları tarafından kontrol edilmektedir. Kolesterol sentezinde en önemli basamak β -hidroksi CoA'nın (HMG-CoA), mevalonata dönüşmesidir. Bu basamağı katalizleyen HMG-CoA redüktaz enzimi, aynı zamanda hız kısıtlayıcı ve kontrol basamağını oluşturmaktadır(Adam ve Yiğitoğlu 2012).

Hücre içinde bulunan ve diyetle alınan kolesterolün, safra asitlerinin oluşumu, zarların yapısını ve steroid sentezi için gereken miktardan fazla olması durumunda kan damarlarında patolojik miktarda birikmesi, aterosklerotik plakların oluşumuna ve aterosklerozun gelişimine neden olmaktadır. Koroner arterlerin tıkanması sonucunda oluşan kalp yetmezliği gelişmiş toplumlarda ölümlerin en önemli nedenini oluşturmaktadır(Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.3.7. Apolipoproteinlerin Sentezi

Dolaşımda bulunan plazma apolipoproteinlerin yaklaşık %75'i karaciğer tarafından sentezlenmektedir, geri kalan kısmın bir bölümü bağırsaklardan diğeri ise

dalak, böbrek, adrenaller, testisler,ovaryumlar gibi organlarda üretilmektedirler(Adam ve Yiğitoğlu 2012).

1.3.8. Lipidlerin Sindirimi ve Emilmesi

Besinlerle alınan lipitler, ağız ve midede hiçbir değişikliğe uğramadan ince bağırsağa geçerler. İnce bağırsaklarda, safra tuzlarının yardımı ile emülsiyon haline geçen triaçilgliseroller pankreastan gelen lipaz enziminin yardımı ile kolaylıkla hidroliz edilirler ve ince bağırsakların lümeninden emilirler (Rawn 1989).

İnce bağırsakların mukoza hücresi tarafından emilen mono, di ve triaçilgliseroller ile yağ asitlerideğişik işleme tabi tutulurlar. 10 karbondan daha kısa zincirli yağ asitleri portal ven yolu ile karaciğere nakledilirler. 14 karbon atomundan daha uzun zincirli yağ asitleri serbest yağ asidi veya triaçilgliserollerolarak şilomikronların yapısında yer alır ve tamamen triaçilgliserollere dönüşerek duktus torasikus yolu ile dolaşıma dahil edilirler (Yenson 1988).

Absorbe olan safra asitleri lenf dolaşımına girmeyerek portal dolanım yolu ile karaciğere gelir. Burada rejenerasyona uğrayarak tekrar safra ile duedonuma aktarılırlar (Yenson 1988).

Safra yollarının tıkanması veya herhangi bir karaciğer hastalığı nedeni ile safranın yeterli bir şekilde ince bağırsak kanalına akmaması, lipid absorbsiyonunu önemli derecede azaltır. Safranın azalması veya hiç bulunmaması gaitanın renksiz bir hal almasına yol açar. İçindeki yağ miktarının artması dolayısıyla yağda eriyen vitaminlerin emilimi de güçleşir (Yenson 1988).

1.3.9. Lipidlerin Taşınması

Lipidler suda çözünen maddeler olmadıkları için kan yolu ile taşınabilmeleri için suda çözünebilir hale gelmeleri gerekir. Bu nedenle lipidler özel proteinlere bağlanarak lipoproteinleri oluşturur ve çözünür duruma gelir. Serbest yağ asitleri albumine bağlanarak taşınırlar. Normal bir kan plazması açlıkta ortalama olarak 500-600 mg/100 ml kadar total lipid kapsar. Total lipid sınırları 350-800 mg/100 ml kadar arasında değişiklik gösterebilir. Total lipidin 1/4'ünü trigliseritler, 1/3'ünü total

kolesterol bu kolesterolün de 2/3'ü yağ asitleri ile esterleşmiş halde 1/3'ü serbest kolesterol oluşturmaktadır (Gözükara 1990).

1.3.10. Lipidlerin Organizmada Dağılımları

Organizmanın %10'unu oluşturan lipidler, bağ doku ve yağ doku sitoplazmasında depo halinde bulunurlar. Trigliseritler, en çok adipoz dokuda, doymamış yağ asitleri en çok karaciğerde, fosfolipidler adipoz doku dışında hemen tüm dokularda, glikolipidler sinir dokusunda, kolesterol serbest olarak yüksek konsantrasyonda beyinde bulunur, karaciğer ve plazma da ise hem serbest hem de ester şeklinde dağılmış halde bulunurlar (Gözükara 1990).

1.3.11. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

Yağlar, lipaz enziminin etkisi ile gliserol ve yağ asitlerine hidroliz edilir. Yağ asitleri ise insan organizmasında başlıca β (beta) oksidasyon ile yıkıma (oksidasyona) uğrarlar (Asi 1999).

Yağ asitlerinin β - oksidasyonu karaciğer hücrelerinde, mitokondrilerin iç kısmında meydana gelir. Bu oksidasyonda yağ asitleri iki C (karbon) kaybederek parçalanırlar. Bu iki karbon asetil - koenzim - A'yı oluşturur. Asetil koenzim A'lar ise TCA (Sitrik Asit) siklusuna girerek yıkılırlar. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonunda ATP sentezlenerek enerji elde edilir. 18 karbon içeren palmitik asitin oksidasyonundan elde edilen enerji hesaplanacak olursa: Palmitik asidin oksidasyonu ile 8 adet Asetil-KoA meydana gelir. Bir Asetil-KoA'nın trikarboksilik asit siklusunda oksidasyonu sonucu 12 ATP sentezlenir. Palmitik asitin β - oksidasyonu sonunda $12 \times 8 = 96$ ATP sentezlenir. Palmitik asitin iki karbonlu ünitelere parçalanması esnasında bir adet 2 C'lu ünite (Asetil Ko-A) meydana gelirken 5 ATP sentezlenir. Palmitik asitten 7 tane Asetil-KoA meydana geleceğine göre, palmitik asidin Asetil - KoA ünitelerine parçalanıncaya kadar $7 \times 5 = 35$ ATP sentezlenmiş olur. Asetil-KoA'ların trikarboksilik asit siklusunda yıkılmaları ile oluşan ATP'leri de toplayacak olursak, $96 + 35 = 131$ ATP sentezlenmiş olur (Asi 1999, Berg ve ark 2002).

1.3.12. Yağ Asitlerinin Biyosentezi

Yağ asitlerinin sentezi özellikle karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde iki şekilde gerçekleşir. Bu sentez şekillerinden biri yağ asitlerinin hücrenin sitozol kısmında yeniden yapılmasıdır. Buna "De Novo" sentez denir ve oldukça karmaşık reaksiyonlar zincirinden oluşmaktadır. İkinci biyosentez yolu ise hücre içinde mevcut olan yağ asitlerinin, mitokondri ve mikrozomlarda 2C atomlu birimlerin ilavesiyle daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüştürülmesidir (Rawn 1989).

1.3.13. Lipid Metabolizması Bozuklukları

Normal bir lipid metabolizması, lipidlerin sentez, depolanma, mobilizasyon ve yıkılmalarının dengeli olarak meydana geldiği bir metabolizma düzenidir. Bu düzenin herhangi bir kısmındaki dengesizlik lipid metabolizması bozukluğuna neden olmaktadır (Asi 1999).

1.3.14. Hiperlipidemi

Lipidler organizmada önemli fonksiyonlarda görev aldıkları ve hücre membranının yapı taşı olduklarından metabolizmalarının doğru işleyişi önemlidir. Hiperlipidemi lipid metabolizmasının primer bozukluğu şeklinde veya sekonder bozukluklara bağlı olarak görülebilmektedir (Adam ve Yiğitoğlu 2012).

Eşlik eden tıbbi bir nedenle bağlı olmayıp muhtemelen genetik geçiş gösteren lipid bozuklukları primer lipid bozuklukları olarak adlandırılır. Primer bozukluklar tek başına hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi+hipertrigliseridemi kombinasyonu ve HDL kolesterol düşüklüğü şeklinde seyredebilmektedir (Mahley ve ark 2003, Malloy ve Kane 2004, Başkal 2005, Baigent ve ark 2010).

Çizelge 1.5. Primer lipoprotein bozuklukları (Baskal 2005, Mahley 2003, Malloy 2004).

TİP	ARTMIŞ LİPOPROTEİN	KOLESTEROL	TRİGLİSERİD	ŞİLOMİKRON
I	Şilomikron	N veya ↑	↑↑	↑

IIa	LDL	↑	N	Yok
IIb	LDL,VLDL	↑	↑	Yok
III	β- VLDL	↑	↑	Bulunabilir
IV	VLDL	N veya ↑	↑	Yok
V	VLDL,şilo	N veya ↑	↑↑	↑

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, **VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, **N:** Normal

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında yayınlanan "Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporu (2001)" 20 yaş ve üzeri kişilerde en azından her beş yılda bir plazma lipid profilinin ölçülmesini önermektedir. Çoğu laboratuvarıda total kolesterol, HDL ve trigliseridler ölçülmekte, bundan sonra Friedewald formülü ile LDL hesaplanmaktadır (NCEP 2001).

Friedewald formülü:

$$LDL \text{ kolesterol} = Total \text{ kolesterol} - [HDL \text{ kolesterol} + (trigliserid/5)]$$

Plazma trigliserid seviyesinin 400 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda LDL düzeyi bu formülle doğru şekilde hesaplanamaz. Bu durumda ardışık ultrasentrifüj gibi yöntemlerle ayrı ayrı ölçüm yapmak gerekir.

Ölçümlerle elde edilen lipid değerleri, her hasta için yapılacak bireysel risk faktörü değerlendirilmesi sonrasında yorumlanmalıdır. NCEP ATP III kılavuzuna göre lipid ve lipoprotein düzeylerinin sınıflandırılması Çizelge 1.6'da verilmektedir. (NCEP 2001,NCEP 2002)

Çizelge 1.6. NCEP ATP III' e göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması.

SERUM LİPİD KONSANTRAYONU (mg/dL)	SINIFLAMA
LDL kolesterol	
< 100	Normal
100 – 129	İstenen düzey
130 – 159	Sınırdan yüksek
160 – 189	Yüksek
≥ 190	Çok yüksek

Total kolesterol	
< 200	İstenen düzey
200 – 239	Sınırdan yüksek
≥ 240	Yüksek
HDL kolesterol	
< 40	Düşük

Çizelge 1. 6.(Devam) NCEP ATP III' e göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması.

≥60	YÜKSEK
Trigliseridler	
< 150	Normal
150 – 199	Sınırdan yüksek
200 – 499	Yüksek
≥ 500	Çok yüksek

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein

En aterojenik lipoprotein olan LDL kolesterol, tedavide primer hedef olarak alınmaktadır. Hastanın LDL kolesterol hedefinin belirlenmesi için NCEP ATP III kılavuzunda altı majör risk faktörü belirlenmiştir(NCEP 2001).

Abdominal obezite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, düşük HDL düzeyi ve açlık glukozunda yükselmeye ortaya çıkan MS protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olup NCEP ATP III kılavuzu MS' u KKH riskini azaltma açısından LDL kolesterolün ardından ikinci hedef olarak göstermektedir. Hastalar risk faktörleri ve lipid düzeylerine göre sınıflandırıldıktan sonra her kategori için NCEP ATP III kılavuzunda önerilen LDL kolesterol ve non-HDL kolesterol hedefleri ile ilaç tedavisi başlama eşikleri, 2004 yılında güncellenmiştir (Grundy ve ark 2004).

Hiperlipidemi tedavisi için NCEP ATP III önerilerinin güncellenmiş hali Çizelge 1.7'debelirtilmiştir.

Çizelge 1. 7. Hiperlipidemi tedavisi için ATP III önerileri.

			Tedavi İçin LDL Kol. Eşiği
	Önerilen hedefler	Opsiyonel hedefler	Önerilen
KKH risk kategorisi	LDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	(mg/dL)
Yüksek risk: KKH veya KKH eş değeri varlığı	< 100	< 70	≥ 100
Hafif yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski %10-20	< 130	< 100	≥ 130
Orta derecede risk: ≥ 2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski < %10-	< 130		≥ 160
Düşük risk: 0 – 1 risk faktörü varlığı	< 160		≥ 190

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, KKH: Koroner Kalp Hastalığı

1.4. Karbonhidrat Metabolizması

Gelişmiş ülkelerde yetişkin bir insan, günlük kalori gereksiniminin yaklaşık % 40-50 gibi büyük bir kısmını karbonhidratlardan sağlamaktadır. Karbonhidratlar günlük diyetin büyük bir kısmını oluştururlar. Günde yaklaşık 300 g karbonhidrat alınır ve bunun büyük bir bölümünü nişasta (~160 g) ile sakkaroz (~120 g) oluşturmaktadır (Asi 1999, Berg ve ark 2002).

Memelilerde başlıca enerji kaynağını karbonhidratlar oluşturur. Alınan besin maddelerinin yaklaşık %60'ı karbonhidratlardan oluşmaktadır. Besinlerle alınan karbonhidratların büyük bölümünü nişasta (amiloze ve amilopektin) molekülleri oluşturur, hayvanlar için ise selüloz en büyük besin kaynağıdır (Rawn 1989).

Karbonhidrat metabolizması, ağızdan alınan moleküllerin sindirimi ile başlar, ince bağırsakta devam eder ve emilimi ile sürer. Organizmada uğradığı reaksiyonlar ve oluşturduğu ara metabolitler sonucu karbondioksit (CO₂) ve suya(H₂O) parçalanana kadar devam eder (Asi 1999).

Nişasta ve glikojen tükürükteki α -amilaz etkisiyle ağızda enzimatik olarak parçalanmaya başlar. Tükürüğün içerisinde tükürük müsini ve tükürük α -amilazı bulunur. Tükürük müsini, polisakkaritlerin dağılımını ve kayganlığı sağlayan bir glikoproteindir; tükürük amilazı ise amilopektin ve amilozdaki $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozid

bağlarını rastgele parçalayarak küçük moleküllü dekstrinlerin oluşumunu katalizler (Gözükara 1990).

α -amilaz, polisakkaritlerdeki iç bağları hidrolizler. Besin maddeleri mideye geldiğinde, midenin asit pH'ında karbonhidrat sindirimi durur. Besin maddeleri mideden duodenuma geçtiğinde, karbonhidrat sindirimi, bikarbonat (HCO_3^-) ve pankreas α -amilazı içeren pankreas etkisi ile devam eder. Pankreas α -amilazı da polisakkaritlerdeki $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozid bağlarını hidrolize eder ve sonuçta maltoz, izomaltoz ve 3-8 glukozil kalıntısı içeren limit dekstrinler oluşur. Limit dekstrinlerdeki $\alpha(1\rightarrow6)$ glikozid bağlarının hidrolizi, ince bağırsak epitel hücrelerinin salgısı olan ince bağırsak salgısında bulunan ince bağırsak 1,6-glikozidaz etkisiyle olur. Böylece limit dekstrinlerdeki dallı durum ortadan kalkar ve α -amilazın tamamlayıcı rolüyle en sonunda trisakkaritler ve disakkaritler oluşur ki genellikle oluşan maltoz ve izomaltoz disakkaritleridir. Tükürük α -amilazı, pankreas α -amilazı ve ince bağırsak 1,6-glikozidazı etkisiyle gerçekleşen karbonhidrat sindirimi sonunda ince bağırsak lümeni içinde maltoz, izomaltoz, laktoz ve sakkaroz disakkaritleri ile glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritler bulunur. Disakkaritler, ince bağırsak epitel hücresi zarında yerleşmiş uygun disakkaridazlar tarafından tutulurlar; geçiş sırasında hidrolizlenerek monosakkaritlere ayrılırlar ve böylece oluşan monosakkaritler ince bağırsak epitel hücresi içine ve oradan da kana geçerler (Asi 1999, Berg ve ark 2002).

1.4.1. Glikojenezis

Karaciğerde glukozdan glikojen sentezine glikojenezis adı verilmektedir. Glikojen bir polisakkarittir, hidroliz edilirse glukoz ünitelerine ayrılır. Kaslarda glikojen oluşumunun karaciğerde glikojen oluşumundan bir farkı vardır. Kaslardaki glukozdan başka şekerler kullanılamaz. Kas kontraksiyonu, glukojenin kullanımı neden olur. Azalan glukojenin yerini kan şekeri alır, karaciğer glikojeni de kan şekerini tamamlar (Asi 1999).

1.4.2. Glikojenoliz

Kandaki glukoz düzeyi azaldığı zaman karaciğerdeki glikojen moleküllerinden glukoz birimleri ayrılarak kana verilmektedir. Glikojen molekülünün, glukoz ünitelerine parçalanmasına glikojenolizis adı verilmektedir.

Kanda glukoz düzeyinin artışı, glikojenezisin başlamasına neden olur. Ters durumlarında, glikojenolizde hızlanma görülür (Ottoway ve Apps 1984, Davidson ve ark 2008, Donald ve ark2008,).

Glikojenoliz, epinefrin hormonu tarafından kontrol edilir. Karaciğerde glikojenolize etki yapandığır bir hormon glukagondur. İnsülin ise glukagona ters etki yapar (Asi 1999, Donald ve ark 2008).

Kaslardaki glikojenolizis de karaciğerdekine benzer. Ancak, kaslarda glukoz serbest hale geçmezve kan şekerine bir katkıda bulunmaz. Glikojenden meydana gelen glukoz 6 -fosfat, birseri reaksiyondan geçerek laktik aside yıkılır (Asi 1999).

1.4.3. Glukozun Organizmada Kullanılması

Glikoliz (glukozun karbondioksit ve suya parçalanması);



Yukarıda belirtildiğı gibi glukozun su ve karbondioksite parçalanması, anaerobik ve aerobik reaksiyonlar olmak üzere iki kısımda meydana gelir.

- Anaerobik (oksijensiz) yol ile glukoz molekülü iki mol laktik aside kadar parçalanır. Anaerobik reaksiyonlar dizisine glikolizis adı verilmektedir.
- Aerobik reaksiyonlar

Glukozun bir diğır yolla yıkılmasına pentoz fosfat yolu denir (Asi 1999 David ve ark 2008)

1.4.4. Glikoliz (Anaerobik Glikoliz)

Glukoz, ATP'den alınan fosforik asitle fosfatlaşmakta ve gliseraldehit 3-fosfat ve dihidroksi ile birlikte yeniATP molekülleri oluşmakta, laktik asite kadar yıkılmaktadır. Laktik asitin fazlası hücrenin plazma zarından artık madde olarak dışarı atılır (Yenson 1988, Gözükara 1990, Asi 1999).

1.4.5. Trikarboksilik Asit Siklusu(TCA), Krebs Siklusu (Aerobik Glikolizis)

Glikoliz sonucu meydana gelen piruvik asitin Asetil Koenzim-A'ya dönüşmesi ve sonra bu sıklusa giren Asetil Ko-A'ların CO₂ ve H₂O'ya yıkılmasıdır (Yenson 1988, Asi 1999).

Trikarboksilik asit siklusu, enerji gerektiren metabolizma reaksiyonları için gerekli enerjinin en büyük kısmını sağlamaktadır. Burada yakıt maddesi olan Asetil-ko-A karbondioksit ve yağlardan sağlanır. Yani metabolik reaksiyonların son olarak yıkıma uğrayacakları reaksiyonlar dizisi TCA siklusudur (Yenson 1988, Mayes 1993, Asi 1999).

Trikarboksilik asit siklusu kısmen karaciğerde ve daha büyük ölçüde kas hücrelerinin mitokondrilerinde oluşmaktadır.

Glukozun kas dokusunda anaerobik oksidasyonla 2 adet laktik asit molekülüne yıkılmasıyla, 2 ATP sentezlenerek depo edilir. Buna karşın glukozun aerobik oksidasyon ile CO₂ ve su moleküllerine kadar yıkılması ile 36 ATP sentezlenerek hücrede depo edilir (Mayes 1993, Asi 1999, Donald ve ark 2008).

Glukozun dokularda CO₂ ve su meydana gelecek şekilde yıkılmasıyla bir miktar ısı enerjisinin elde edilmesinin yanında, bir kısım enerjide yüksek enerjili fosfat bağı adenozintrifosfat (ATP) olarak depo edilir (Asi 1999).

1.4.6. Pentoz - Fosfat Yolu ile Glikolizis

Glikozun, Glukoz -6- fosfat ile başlayıp, Fruktöz -6- fosfatta biten bir yan yolu olup, daha çok karaciğer, adrenal korteks, yağ dokusu gibi özel dokularda meydana gelmektedir. Bu yol ile 6 molekül Glukoz - 6 fosfattan, 6 molekül CO₂ ve 6 adet 5 karbonlu şeker meydana gelir (Asi 1999, David ve ark 2008, Donald ve ark 2008,).

Heksoz monofosfat yolu cereyan ederken, 5 karbonlu şekerler (riboz-5-fosfat, ksilüloz-5-fosfat) meydana gelir. Bu reaksiyon dizisi gerçekleşirken meydana gelen 5 karbonlu şekerler nükleik asitlerin sentezine girer. Meydana gelen NADPH⁺ molekülleri ise organizma için gerekli bazı önemli bileşiklerin (kolesterol gibi) sentezinde kullanılırlar (Asi 1999).

1.4.7. Glukoneogenesis

Diyetle yeteri kadar karbonhidrat alınamadığı zaman, vücudun glukoz ihtiyacını sağlamaktadır. Eritrositler ve sinir sistemi için glukozun,devamlı enerji kaynağı olarak sağlanması şarttır.Glukoneogenesis, diğer dokuların metabolizma ürünlerini örneğin kas ve eritrositler tarafından oluşturulan laktik asidi ve yağ dokusu tarafından meydana getirilen gliserolü kandan temizlemek için gereklidir. Glukoneogenesis glikojenik amino asitten, gliserolden, laktik asitten glukoz veya glikojen oluşturan reaksiyonlar dizisidir (Rawn 1989).

1.4.8. Kan Glukozunun Düzenlenmesi

Kan glukozu, karaciğerin, ekstrahepatik dokuların ve bazı hormonların rol oynadığı, çok duyarlı homeostatik bir mekanizma ile kontrol edilmektedir ().

Yapılan incelemeler çeşitli hormonların karbonhidrat metabolizması üzerine etkili olduklarını ortaya koymuştur. Karbonhidrat metabolizması hormonların bulunuşundan değişik metabolik safhada ve değişik şekilde etkilenmektedir (Gözükara 1990).

İnsülin hiperglisemiye yanıt olarak, pankreastan direkt kan içine salgılanır. İnsülin salgılanmasına, glukoz dışında aminoasitler, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve glukagon hormonu da neden olur. Ön hipofiz bezinden salgılanan büyüme hormonu ve Adrenokortikotropik hormon (ACTH) insüline zıt etki göstererek kan glukozunu yükseltme eğilimindedirler. Büyüme hormonu, yağ dokusundan serbest yağ asitlerini serbest hale geçirerek glukozun bu doku tarafından kullanılmasını baskılar. Böbrek üstü bezi kabuğu hormonlarından glukokortikoidler glukoneogeneze yolaçarlar. Ayrıca glukozun ekstrahepatik dokular içinde kullanılmasını inhibe ederler. Pankreastan sentezlenen glukagon hormonunun salgılanışını hipoglisemi stimüle eder, karaciğerde glikojen yıkımını artırarak kan glukoz düzeyini yükseltir (Asi 1999).

1.4.9. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları

Çoğunlukla karbonhidrat metabolizmasında görülen bozukluklar genetik bir defekt dolayısıyla enzim yetersizliğinden, hormonal bozukluklardan veya beslenme bozukluğundan ileri gelir (Yenson 1988, Gözükara 1990).

Şeker hastalığı (Diabetes Mellitus)

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan ve klinikte hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde %2–5, gelişmiş ülkelerde %5–10’dur (Satman 2001, Shaw ve Alberti 2005, İmamoğlu 2005). Tip II DM, genellikle erişkin yaşta, daha az sıklıkla çocuklukta başlar, tip 2 diyabet prevalansı yaşla birlikte artar ve erkeklerde 65–69, kadınlarda 70–74 yaşları arasında doruğa ulaşır. Birçok araştırmacı, Tip II DM’u, Sendrom X (İnsülin Direnci Sendromu)’in bir parçası olarak görmektedir. Bu sendromda, insülin direnci, buna bağlı hiperinsülinemi, obezite, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz aynı kişide toplanmıştır. Tip II DM bu şekilde ele alındığı zaman birden fazla hastalığıntedavisini gerektirir. Obezitenin, hipertansiyonun, dislipideminin, DM ile eş zamanlı olarak mutlaka tedavi edilmesi gerekir (Özbey ve Orhan 2003, Işıldak 2004).

DM hastalığında kan şekeri regülasyonunu sağlamak kolay değildir. Hekimin sıkı takibi ve hastanın tedaviye tam uyumu gereklidir. Kan şekeri regülasyonunun sağlanması hastalığın seyrinde çok önemlidir (Kabalak ve ark 2004).

DM’lu hastalarda tanı, günlük tedavi ihtiyacı ve hastalıkladuygusal olarak başa çıkabilme ve akut ve kronik komplikasyonların hastanın fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik haline olan büyük etkilerine ait veriler iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Ek olarak, psikososyal değişkenlerin, tedavi şekli ve tedavi başarısı üzerine önemli etkisi bulunmaktadır (Kabalak ve ark 2004).

1.4.10. Lipid Metabolizması ile Karbonhidrat Metabolizması Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Hipertansiyon, sigara içimi, diyabet, hiperlipidemi koroner kalp

hastalığı gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (Wilson 1998).Tip II DM temel olarak erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak kardiyovasküler olaylar açısından belirgin bir risk artışı ile karakterizedir (Vodnala ve ark 2012). Tip II DM hem kadınlarda hem de erkeklerde kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (Mcgill ve McMahan 1998, Wilson 1998).DM sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu değil, aynı zamanda bir lipid ve protein metabolizması bozukluğudur. Diyabette trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL kolesterol oranı artışı ile karakterize bir dislipidemi görülür. DM’li bireylerdekoroner arter hastalığı riskinin artması kısmen DM’ta görülen lipoprotein anormallikleriyle açıklanmaktadır (NCEP 2004).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III), (NCEP ATP III 2001) kriterlerine göre diyabet kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olmayıkoroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir.

Amerik Diyabet Cemiyeti (ADA), diyabetik bireylerde LDL düzeylerinin 100 mg/dL ve altında olmasının önermektedir(NCEP 2001, NCEP 2004).

Yapılan çalışmalar dislipidemisi olan tüm bireylerde uygun tedavi ile kardiyak ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, inme, revaskülarizasyon işlemleri ve periferik arter hastalığı riskinin %25-80 oranında azaltılabileceğini göstermektedir (NCEP ATP III 2001).Total kolesterolde her 20 mg/dl artış, KAHmortalitesinde %12’lik bir artışa sebep olmaktadır (Haffner ve ark 1998).

Klinik çalışmalarda, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı tespit edilmiştir (Kwiterovich 1998). Ancak erişkin hastaların sadece %20’sinin ulusal kılavuzlara göre tedavisi yapılabilmektedir (NCEP 2001). Tedavi kılavuzlarında lipit düzeylerinin hangi seviyede olması gerektiği ve ne şekilde tedavi edilebileceği açıkça vurgulanmaktadır.

NCEP-ATP III kılavuzu diyabeti koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul etmektedir (NCEP 2001). Bu yüzden diyabetik bireylerde dislipidemi tedavisine agresif bir yaklaşım içinde bulunması gerekmektedir. Kan basıncı ve dislipideminin kontrolü diyabetiklerde kardiyovasküler olayları azaltmada sıkı glisemik kontrolü sağlamaktan daha önemli görülmektedir (NCEP 2001).

1.5. Antihiperlipidemik Tedavi

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada erişkinlerde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (Bebbington 2001).

Yağ metabolizması bozuklukları, klinik bulguları ve komplikasyonları ile giderek çağın en önemli sorunu haline gelmektedir. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetersizliği gibi birçok klinik tablo en sık görülen ölüm ve yetmezlik nedeni olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz gelişiminde çok sayıda risk faktörünün hızlandırıcı ya da kolaylaştırıcı etkilerimevcuttur. Hipertansiyon ile birlikte hiperlipidemi en önemli bağımsız risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı ile hem total kolesterol hem de LDL-kolesterol arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. LDL-kolesterol düzeyi arttıkça aterosklerotik lezyonların ve bununla ilişkili klinik tabloların görülme sıklığı artmaktadır (Ross 1993).

Diyet tedavisi, egzersiz, ideal kiloya gelme, ilaç tedavisinin yanı sıra bazı durumlarda lipoproteinlerin ortamdan uzaklaştırılması cerrahi tekniklerle lipoproteinlerin emilim alanlarının kısıtlanması ve gen tedavisi hiperlipidemi tedavisinin temel ilkelerini oluşturmaktadır. Diyet tedavisi, başka hangi tedavi kullanılıyor olursa olsun hastalara önerilmesi gereken bir tedavi yöntemi değildir. Bu tedavi ile total kolesterol ve LDL-kolesterolde ortalama 3-6 ay içerisinde % 10 – 15’lik bir düşüş bildirilmektedir (Isomaa ve ark 2001, Laaksonen ve ark 2003). Hiperlipidemi tedavisinde safra asidi bağlayan reçineler, probukol, fibrik asit türevleri, nikotinik asit, neomisin gibi seçenekler kullanılmakla beraber günümüzde antilipidemik tedaviye yönelik en geniş deneyim birikimi statinlerle ve kısmen de fibrik asit türevleri ile ilgilidir (Finckh ve ark 1991).

1.5.1. Hiperlipidemide İlaç Tedavisi

Çizelge 1.7’de ilaç tedavisi başlanması önerilen durumlar dışında beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri ile yaklaşık 12 haftalık bir sürede hedef değerlere ulaşamamışsa beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine ilaç tedavisi eklenmelidir. Tedavide esas hedef LDL-kolesterolün düşürülmesidir. Ancak nadiren trigliserid düzeyinin 1000 mg/dL üzerinde olduğu durumlar, KKH’den ziyade akut pankreatit riski taşırlar ve böyle durumlarda parenteral beslenme ile trigliserid düzeyi hızla düşürülmeye

çalışılmalıdır. Akut pankreatit olmaksızın şiddetli hipertrigliseridemi de çok düşük yağ içeren diyeti yanı sıra trigliserid düşürücü ajanların kullanılması gerekebilir (Kayaalp 2002).

Statin grubu ilaçların etki mekanizması

Antihiperlipidemik ilaçlar, statin grubu (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri), fibrik asit türevleri, safra asidi bağlayıcı reçineler, kolesterol emilimini inhibe eden ilaçlar ve nikotinik asit gibi grupları barındırmaktadır (Kayaalp 2002, NCEP ATP III 2002).

Statin grubu ilaçlar günümüzde koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığının primer ve sekonder önlenmesi amacıyla 1987 yılından beri etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre 1999 – 2002 yılları arasında 60 yaş ve üzeri erişkinlerin yaklaşık %25'inin statin grubu ilaçları kullandığı saptanmıştır (Carroll ve ark 2005). Statin grubu ilaçlar hücre içinde 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzimini bloke ederek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerini düşürmektedirler (Zhou ve Liao 2009).

Bu grupta yer alan ilaçlar karaciğerde kolesterol sentezinde önemli olan 3-hidroksi-3 metil glutaril-koenzim A redüktaz enzimini inhibe eder. Lovastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, mevastatin, atorvastatin ve simvastatin bu grubun elemanıdır. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri; kolesterol sentezini inhibe etmekte, hepatositlerdeki LDL reseptör sayısını artırmakta, dolaşımdaki LDL kolesterolü temizleyerek yağ dengesini ayarlamaktadır. Ayrıca bu grup ilaçların lipid düşürücü etkileri dışında antineoplastik, antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik pleiotropik etkileri vardır (NCEP 1994, Kastelein ve ark 2008, Kayaalp 2000, Worz ve Bottorf 2001, Shepherd ve ark 2002).

Statinlerin başlıca etkileri:

Kolesterol düşürücü etki:

- Kolesterol sentezini inhibe ederler.
- Hepatositlere LDL reseptörlerinin up-regülasyonu ile kandan LDL uzaklaştırılmasını sağlarlar.

Antiaterojenik etki:

- Endotelial hücre fonksiyonlarını geliştirirler.
- Platelet trombus yapılanmasını engellerler.
- Aterosklerotik plağı stabilize ederler.

Büyük oranda karaciğerde metabolize edildiklerinden karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Uzun süren tedavi sürecine bağlı kaslarda rabdomiyoliz tehdidi gerekçesiyle dikkatli kullanımı ve tedavi sürecinde karaciğer ve kas enzimlerinin düzenli takibi gerekmektedir(NCEP 1994, NCEP 2002, Kayaalp2000).

Yan etkilerinden dolayı tedavinin başlangıcını takiben ilk 6-12 hafta içerisinde, 12 hafta sonra, 6 ay sonra ve her doz artışından sonra izlem önerilir. Bu değerler normal ise 1-2 yılda bir kontrol yeterli görülmektedir (NCEP 2002, Kayaalp 2000).

Transaminazlar normalin üst sınırının üç katına çıkarsa ilaç kesilmelidir. Travma, grip ya da aşırı egzersiz gibi başka bir sebebe bağlanamayan yaygın kas ağrıları olduğunda kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerine bakmak ve normalin üst sınırının 10 katı kadar yükselme varsa ilacı kesmek daha doğru bir yaklaşımdır(NCEP 1994, Kayaalp 2000, NCEP 2002).

Fibratlar (Fibrik asit türevleri)

Fibratlar; trigliseridleri %20–30, LDL'yi %10–20 oranında azaltırlar, HDL'yi %7 – 15 artmasını sağladıkları için özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde önemli olmaktadır. Gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat bu grubun önemli ilaçlarıdır (Frick ve ark 1987, Kayaalp 2000, Yüksel 2006).

Fibratlar yağ asitlerinin karaciğer ve kaslarda oksidasyonlarını artırarak, trigliseridden zengin lipoproteinlerin salınımını azaltmaktadır. Fenofibratin, LDL kolesterol düzeyini klofibrat ve gemfibrozilden daha etkili bir şekilde düşürebildiği ve HDL kolesterol düzeyini de %25'e kadar artırabildiği tespit edilmiştir. (Kayaalp 2000, Yüksel 2006).

Hafif dispeptik etkilerinin yanı sıra nadiren hepatotoksisite ve miyopati yapabilirler, karaciğer transaminazlarıyla monitörize edilmeleri gerekmektedir(Kayaalp 2000, Yüksel 2006, Katzung ve Trevor 2015).

Safra asidi sekestranları

Safra asitlerini bağlayıp yeniden emilmelerini önleyerek etki gösterir. Kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam bu grupta yer almaktadır. LDL'yi %15 – 30 azaltır, HDL'yi %3 – 5 ve trigliseridleri %2 – 7 oranında artırmaktadırlar (NCEP 1994, Kayaalp 2000, NCEP 2002).

Kolestiramin ve kolestipol, bağırsaklarda safra asitlerine bağlanarak enterohepatik dolaşımı engellemektedir. Böylece ilaç dışkıda yok olarak, safra asitleri vücuttan atılmaktadır (NCEP 1994, Kayaalp 2000, NCEP 2002).

Bu ilaçlar hiperkolesterolemi hastalarına daha uygundur, çünkü VLDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tedavi sırasında artırabilirler(NCEP 1994, Kayaalp 2000, NCEP 2002).

Kolesevelam, diğer safra asidi sekestranlarına göre daha iyi tolere edilmektedirler. LDL – kolesterolü düşürmesinin yanında Tip II DM hastalarında HbA1c'yi de düşürdüğü gösterilmiştir(Levy 2010).

Kolesterol absorbsiyon inhibitörleri

Ezetimib intestinal kolesterol emilimini bloke eder. Karaciğere kolesterol transportu azalır ve karaciğer hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aratarak kandan LDL kolesterol temizlenir. Ezetimib tek başına LDL kolesterolü %15 – 22 düşürmektedir, statinle kombinasyonda LDL'yi %50 – 55, TG'leri % 24 – 30 düşürmektedir, HDL'yi %7 – 9 oranında artırmaktadır(Bays 2002, Peto 2008).

Nikotinik asit (Niasin) ve türevleri

Nikotinik Asit geniş spektrumlu bir lipid düzenleyici ilaçtır. Yağ dokudaki hormona duyarlı lipaz aktivitesini inhibe ederek karaciğere yağasidi alımını ve VLDL sentezini azaltır. Sonuç olarak IDL ve LDL de azalmaktadır.Karaciğerde ApoA1 yapımını uyarak HDL kolesterolü de yükseltmektedir (Kamana ve Kashyap

2008).HDL kolesterolü % 15 –35 artırır, LDL kolesterolü %10 – 25 ve trigliseridleri % 20 – 50 azaltır. Ailesel hiperlipidemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterolü hastalarda öncelikle tercih edilmektedirler(Kamana ve Kashyap 2008).

HDL kolesterol düzeyini etkileyen ilaçlar

Düşük HDL – kolesterol düzeyleri erken yaşta ateroskleroz ve kalp damar hastalığı gelişimi açısından güçlü bir risk faktörüdür. Tip II DM, otoimmün hastalıklar, böbrek ve karaciğer yetersizlikleri genellikle düşük HDL kolesterol değerleriyle seyrederek. HDL kolesterolü yükseltmek için öncelikle yaşam kalitesi artırılmalı, yetersiz kalınırsa ilaç tedavisine başlanması gerekmektedir. İlaç tedavisinde HDL kolesterol artarken VLDL kolesterol ve LDL kolesterol düşmektedir. HDL'yi yükseltmenin kardiyovasküler hastalıklardan koruduğuna dair kesin kanıt mevcut olmamakla beraber klinik çalışmalar devam etmektedir(Katzung ve Trevor 2015).

1.6. Bitkisel Tedavi ve Antihiperlipidemik Etki

Günümüzde Türkiye’de sağlık alanında geleneksel tedaviye ilgi giderek artmaktadır. Alternatif tedavilerin güvenilirliği ve etkinliğini belirleyen bilimsel araştırmalarla desteklenmemektedir. Bitkisel tedavi; bitkileri kullanarak hastaları tedavi etmek yaklaşımı olarak tanımlanmaktadır. DSÖ 2000 yılındaki raporuna göre Avrupa, Avustralya ve kuzey Amerika’da insanların %50’sinin alternatif tedavi metotları kullandığını ve bu metotlar içinde bitkisel ilaçlar olduğu açıklanmıştır.

DSÖ tarafından 1991 yılında Cenevre toplantısında elde edilen sonuca göre fitoterapi ilacı; bitkisel drog veya karışımlarını; olduğu gibi veya değişik preparatları halinde etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş, tıbbi ürünler veya müstahzarlardır. Bu tür ilaçlarda da konvansiyonel ilaçlarda aranan kalite, güvenilirlik ve etkinlik şartlarının bulunması gerekmektedir(Traditional Medicine 2015).

1987 yılından itibaren Türkiye Sağlık Bakanlığı’nın bitkisel ilaç politikası kesinti ve dalgalanmalar gösterdiği için bu ürünleri ithal etmek isteyenler Tarım Bakanlığından başvurmuş ve gıda desteği şeklinde izin alarak bu ürünleri piyasaya sürmüşlerdir. Bu şekilde birçok bitkisel zayıflama çayı ve bitkisel ilaçlar için de

kullanılmıştır. Türk gıda kodeksi çıktıktan sonra gıda takviyeleri daha yoğun bir şekilde yapılmaya başlanmış ve eczanede satılması gereken pek çok ürün eczane dışında satılmaya başlanmıştı. 2002 yılında bu tür ürünlerin ruhsat ve ithal izinleri Sağlık Bakanlığına devredilmiş fakat sorunlar tam olarak aşılabilmiş değildir(Süzer 2008).

DSÖ tarafından 2004 yılında yayınlanan raporunda bitkisel ilaç ticareti yapılan ülkelerde yasal düzenlemelerinin yeterli olmadığını, bu ürünlerin kalite kontrol, etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmadığını bunun da halk sağlığı için büyük bir tehdit oluşturabileceğini ifade etmektedir. Kaliteyi etkileyen unsurlardan, tür farklılıkları, aktif kimyasal madde miktarı, çevresel faktörler, farklı tarım metotları gibi nedenler olabilmektedir (WHO 2002)

Geçmişte birçok hastalık, bitkiler kullanılarak tedavi edilmiş ve bu bitkilerden elde edilen kimyasal bileşikler yeni ilaçların geliştirilmesine model oluşturmıştır. Örneğin; Aspirin söğüt ağacının (*Salix alba*) kabuklarından hareketle elde edilen bir madde olan salisin model alınarak geliştirilmiştir. Kınakına (*Cinchona* sp.) kabuğundan elde edilen kinin, insanlık tarihinin en üzücü hastalıklarından biri olan sıtma tedavisinde çok önemli bir yere sahiptir. Çeşitli kanser türlerinde kullanılan paklitaksel;*Taxus* olarak bilinen porsuk ağacından elde edilen yarı sentetik bir türevidir. Günümüzde kullanılan birçok ilaç etken maddesi bitkilerden hareketle elde edilmektedir (Sadıkoğlu ve Alpınar 2000).

Günümüzdeki fitoterapi uygulamaları; modern ilaç hazırlama yöntemlerinin bitki veya bitkisel ekstrelere uygulanması ile hazırlanan; etkili, güvenli, stabilitesi yüksek ve kullanımı kolay ilaç formları ile yapılmaktadır (Sadıkoğlu ve Alpınar 2000).

1.6.1. Bitkisel Ürünlerde Yan Etki

Yan etkiler bitkisel ürünlerin yanlış kullanımına, kontamine olmasına, diğer bitkiler ve ilaçlarla etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle dikkatli kullanılması gerekir. Bitkilerin yan etkileri ise deri, karaciğer, gastrointestinal, kardiyovasküler, endokrin, renal, hematolojik, nörolojik tüm organ ve sistemleri tutabilmektedir. Bu istenmeyen durumlar kişinin yaşı, cinsiyeti, genetik yapısı, beslenme durumu, mevcut hastalıkları ve aldığı tedaviler gibi faktörlere bağlı olarak

değişik şekillerde seyredebilir. Dermatitten anaflaksiye kadar uzanan deri reaksiyonları ve ışığa duyarlılık görülebilmektedir. Bazı bitkisel kremlerin üzerlerinde belirtilmediği halde kortikosteroid içerdikleri tespit edilmiştir (Ernst 2000, Pinn 2001). Bazı endemik bitkilerin karaciğere toksik etki gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (Tomlinson ve ark 2000, Peters ve ark 2003, Van Breemen ve ark 2008).

Sauropus androgynus ve *Aristolochia* türlerinin hepatit, bronşiyolit obliterans, böbrek yetersizliği ve ölüme yol açtıkları bildirilmektedir. Bir bitkinin alınan bir ilaç ile birlikte hepatotoksik etkisi beklenenden fazla olabilir (Cupp 2000, Street ve ark 2008).

Soğuk algınlığı, grip gibi rahatsızlıklarda kullanılan *Echinacea purpurea* (ekinezya) bulantı ile kusmaya yol açabilir ve pıhtılaşmayı etkileyebilir (NCAHF 1995, Cupp 2000,).

Depresyon için kullanılan *Hypericum perforatum* (St. John's wort) sarı kantaron) "Herbal Prozac" olarak da satılmakta olup, monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe edebileceği gibi kullanan kişilerde, serotonin, dopamin, norepinefrin düzeylerinde artışa da yol açabilir. Bu nedenle reçete edilen antidepresanlarla birlikte kullanılmamaları gerekmektedir. Literatürde bu bitkinin gastrointestinal rahatsızlıklar, halsizlik, konfüzyon, baş dönmesi, ağız kuruluğu, saç dökülmesi, manik bozukluk, hiperaktivite, irritasyon, alerji, ışığa duyarlılık gibi istenmeyen olaylara neden olabildiği bildirilmektedir (Gordon 1998, Schey ve ark 2000). Bu bitkinin ekstraktındaki etken maddeler ışıkla reaksiyona girerek serbest radikaller meydana getirmektedir. Serbest radikaller hücrelere zarar vermenin yanı sıra gözdeki yapısal proteinlere saldırarak katarakta yol açabilmektedir (Woelk 1994, Parker 2001).

Cinsel performansı artırmak amacıyla kullanılan Ginseng; uykusuzluk, baş ağrısı ve bulantı yapabilmektedir (Boullata 2000, Calixto 2000, Cupp 2000, Pinn 2001).

1.6.2. Tıbbi Amaçlarla Kullanılan Bitkilerin İlaçlarla Etkileşimi

Genellikle insanlar, terapötik ve koruyucu amaçlar ile bitkileri “doğal kaynaklı” olması nedeni ile güvenilir görmekte ve bitkisel ürünleri bu nedenle kullanmaktadır, ancak bitkisel ürünlerin toksikolojik ve farmakolojik etkileri ile ilgili bilimsel kanıtlar yetersiz olmakla beraber çalışmalarda, *Ginkgo biloba*, *Ginseng*, Kava, Sarımsak, Ekinezya, Valerian, St. John's worth gibi bitkilerin terapatik ilaçlar ile etkileştiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Kaufman ve ark 2002).

Bitkisel ürünlerin ilaçlarla bitki-ilaç, bitki-sitokrom enzim, bitki-p-glikoprotein şeklinde etkileşime girdiği görülmektedir (Allen ve ark 2001). Bitkisel ürünler, enzim sisteminde özellikle CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerine etki etmektedir. CYP3A4 enzimi, karaciğerde ve ince bağırsakta bulunan bir izoenzimdir ve toplam sitokrom enzimlerinin yaklaşık % 40'nı oluşturmakta ve ilaçların % 50'sinden fazlasını metabolize etmektedir(Goodwin ve ark 2002).

Günümüzde vücut ağırlığı kaybettirici, cilt güzelleştirici, antiaging, hafıza güçlendirici, bağışıklık sistemini güçlendiren, kan şekerini dengeleyici, kan yapıcı, idrar söktürücü, tansiyon düşürücü, damar açıcı gibi çeşitli nedenlerle kullanılan bitkisel ürünlerin karaciğerde mikrozomal enzimler aracılığıyla gerçekleşen ilaç metabolizmasını etkilemesi, bitkisel ürün-ilaç etkileşimine bağlı ters etkileşimin ortaya çıkması ve direkt toksik etkileri olması gibi metabolizma üzerine olan etkileri düşünüldüğünde bu ürünlerin kontrollü kullanılması önerilmektedir(Kaufman 2002).

Çizelge 1.8. Bazı bitkilerin etkileşimde bulunabileceği ilaçlar(Erdem ve Eren 2009).

BİTKİLER	İLAÇLAR
Ginseng	Antikoagülanlar, varfarin, heparin, aspirin, NSAID’lar, kortikosteroidler, östrojen, digoksin, MAO inhibitörleri, antidiyabetikler
Efedra	Kafein, dekonjestanlar, stimulanlar
Matricaria chamomilla (Sarı papatya)	Antikoagülanlar, demir ilaçları
Ginkgo biloba	Aspirin, antikoagülanlar, varfarin, heparin, tiklopidin, klopidoğrel , dipiridamol, NSAID’lar, antikonvülzanlar
Ekinezya	Anabolik steroidler, amiodaron, metotreksat, ketokonazol, immünodepresanlar, kortikosteroidler, siklosporin
Kedi otu (Valeriana officinalis)	Uyku ilaçları

1.6.3. Türkiye’de Tıbbi Bitkilerin Önemi

Türkiye Florası’na “Flora of Turkey and The East Aegean Islands”göre 174 familyaya ait 1251 cins ve 12.000’den fazla tür ve türaltıtaksonu (alt tür ve varyete) ile oldukça zengin bir flora ya sahip bir ülkedir(Davis 1984).

DSÖ, gelişmekte olan ülkelerin geleneksel tedavi yöntemlerinin kullanımını yaygınlaştırması ve standardizasyonu için “2001–2005 yılı Geleneksel Tıp Stratejileri” programı başlatmıştır(1999).Çiçekli bitkilerden sadece % 15’i üzerinde kimyasal ve farmakolojik araştırmalar yapılmıştır(Faydalıoğlu ve Sürücüoğlu 2011) yeryüzündeki tüm bitki türleri düşünüldüğünde son derece düşük olan bu oran, bitkilerin, farklı ilaç şekillerinde kullanılmaları için oldukça büyük bir kaynak oluşturduklarını bir kez daha vurgulamaktadır(Tarakçı 2006).

1.6.4. Antihiperlipidemik Etki Gösteren Bazı Bitkiler ve Nerium oleander

Antihiperlipidemik etki gösteren bazı bitkiler

Soya fasülyesi (soybean)

Soya fasülyesi dünyada en yaygın yetiştirilen baklagillerdendir. Gıda ve yem olarak çok değerli bir yağ ve protein kaynağı olmasının yanı sıra soya proteinlerinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkili olduğu savunulmaktadır. Bu

alandaki yoğun çalışmalara rağmen, gözlenen etkilerden doğrudan sorumlu bir protein molekülü tanımlanamamıştır. Ancak ̢-Conglycinin denilen 1 oligomeric soya 7S globulinin, yüksek afiniteli karaciğer LDL reseptörlerinin hücre yüzeyindeki sayısının artmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Bu proteinin ayrıca hiperlipidemik ratlar ve insanlarda plazma trigliseritlerini azalttığı gösterilmiştir(Duranti ve ark 2004).

Kangen-karyu ekstresi

Altı adet ham drog içeren bir Çin kökenli bitkiselkarışım olan Kangen-karyu (*Radix Paeoniae*, *Rhizoma Cnidii*, *Flos Carthami*, *Rhizoma Cyperi*, *Radix Aucklandiae*, *Radix Salviae Miltiorrhiza*) genellikle dolaşım problemleri ile ilgili semptomların tedavisinde kullanılır. Kan ve plazma vizkozitesini azalttığı ve böylelikle mikrosirkülasyonu arttırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda yüksek kolesterollü diyet ile uyarılan deney hayvanlarında hiperkolesterolemi, kolesterol düzenlemesi ile ilgili olarak Kangen-karyu ekstresinin faydalı etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Yokozawa ve ark 2006).

Beyaz dğme mantarı (*Agaricus bisporus*)

Yaygın olarak Beyaz dğme mantarı (WBM; White button mushroom) olarak bilinen *Agaricus bisporus*, tüm batı ülkelerinde tüketilen toplam mantarların büyük kısmını oluşturur. Yenilebilir mantarların ve aktif temel bileşenlerinin hiperglisemi ve hiperkolesterolemi üzerindeki faydalı etkileri açıklanmıştır(Fukushima ve ark 2000).Beyaz dğme mantarının C, B₂ ve D vitaminlerini de kapsayan antioksidan, diyet lif ve asidik polisakkaritlerden yüksek içeriğe sahip olması mantarın potansiyel anti-enflamatuar, hipoglisemik ve hipokolestrolemik etkilerinin olduğuna işaret etmektedir (Fukushima ve ark 2000, Mattila ve ark 2001). Daha nceki bir çalışmada WBM besin lifi içeren bir diyet ile beslenmiş ratların lifsiz diyetle beslenen ratlarla karşılaştırıldığında düşük serum kolesterol seviyesine ve hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör mRNA geninin artmış ekspresyonuna sahip olduğu grlmştir. WBM aynı zamanda besin metabolizmasını da etkiler. Buna göre diyabetik ve hiperlipidemik ratlarda, kan şekeri ve kolesterol seviyelerinde beyaz dğme mantarının etkisi gözlenmiştir(Jeong ve ark 2009).

Enginar (*Cynara scolymus*L.)

Enginar, yaygın olarak Akdeniz ülkelerinde yetişen ve doğal antioksidanlardan zengin bir bitkidir. Kaffeoilkuinik asit türevleri (sinarin ve klorogenik asit) ve flavonoidleri (luteolin ve apigenin) içerir. Enginar yaprak ekstratının (ALE; Artichoke leaf extract) hiperkolesterolemik vakalarda kolesterol düşürücü etkisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ALE'nin in vitro deneylerde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı görülmüştür (Kiraz ve ark 2009).

Taiwanofungus camphoratus

Taiwanofungus camphoratus ishal, hipertansiyon, kaşıntılı deri ve karaciğer kanserinde uzun zamandır kullanılan, Tayvan'a özgü, geleneksel Çin tıbbında iyi bilinen bir mantardır. *T. camphoratus*'un sulu yabani meyve ekstresi, reporter plasmidi ve PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor) ekspresyon plasmidi ile transfekte edilmiş hücrelerde PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) aktivitesini arttırmaktadır. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen erkek Sprague-Dawley ratlarda *T. Camphoratus*'un katı faz kültürü (solid-state culture) ve yabani meyve kısımlarının (WFT; wild fruiting bodies) hipolipidemik etkisideğerlendirildiğinde serum trigliserit seviyesini önemli ölçüde azalttığı, ancak kolesterol seviyesine etki etmediğigörülmüştür (Suk ve ark 2008). SST (solid-state culture) ise sadece serum trigliserit seviyesini az miktarda azaltmıştır. Ayrıca yabani meyva kısımları ve katı faz kültürü, histolojik deney sonuçlarına göre yüksek kolestrol diyeti ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı korumuş ve serum ALT seviyesini düşürmüştür. Bu sonuçlar *T. Camphoratus*'un hipotrigliseridemik bir etkiye sebep olan PPAR- γ ligandları içerdiğini düşündürmektedir ve aynı zamanda karaciğer koruyucu aktivite göstermektedir(Suk ve ark 2008).

Sarımsak (*Allium sativum*)

Liliaceae familyasına ait bir cinstir. Sarımsak;Dünyada Sibirya'dan Akdeniz'e kadar yayılım göstermektedir. Sarımsakta en az 33 kükürt bileşiği, (alliin, allicin, ajoene, allylpropyl disulfide, aliallyl trisulfide, sallylcysteine, vinildithiines, S-allylmercaptocystein vs.) bir takım enzimler (allinase, peroksidozlar, myrosinaz vs.),

17 çeşit aminoasit (arjinin ve diğerleri) ve selenyum, germanyum, tellür gibi eser mineraller bulunmaktadır. Sarımsak ekstratının, insanlarda serum kolesterol seviyesini düşürdüğü, kolesterol biyosentezini inhibe ettiği, LDL oksidasyonunu baskıladığı ve antiaterosklerotik özelliklere sahip olduğu görülmüştür(El-Sayyad ve ark 2010).

Tarçın (*Cinnamomum*)

Avustralya, Srilanka, Çin, Mısır ve Hindistan'da yayılım gösteren *Cinnamomum*, Lauraceae familyasına ait bir bitkidir. Tarçın ekstratı, kan şekeri ve lipid seviyesi düzenleyici bir role sahiptir. Tarçın ve Atorvastatin, hiperkolestrolemik ratların endotel fonksiyon indikatörlerinin (Nitrik oksit, homosistein), antioksidan kapasitesi ve oksidatif stres göstergeleri üzerinde etki göstererek lipid düzeyini düşürmüştür (Aminve Abd El-Twab 2009).

Çörek otu (*Nigella sativa*)

Birçok çalışmada çörek otu yağı ve onun aktif bileşeni olan thymoquinone'nun (TQ) biyolojik olarak zararlı reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan aktivitesi olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da çörek otu yağının ve aktif bileşeni TQ'nun antioksidan aktivitesi sayesinde hayvanlarda plazma kolesterol seviyelerini düşürebildiği gösterilmiştir (Zaoui ve ark 2002). Ancak, çörek otu yağı ve TQ'nun plazma antioksidan kapasitesini ve antioksidan gen ekspresyonunu arttırdığına yönelik ayrıntılı çalışmalar sınırlıdır (Ismail ve ark 2010).

Vernonia amygdalina

Vernonia amygdalina ağırlıklı olarak tropik Afrika'da yetişen bir çalıdır. *Vernonia amygdalina*'nın fitokimyasal taramasında saponinlerin, seskiterpenlerin ve flavonoidlerin varlığı ortaya çıkmıştır (Igile ve ark 1994). *Vernonia amygdalina* flavonoidlerinin güçlü antioksidan aktivitesi ve saponinlerinin lösemi hücrelerinde antitümoral aktiviteyi ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Jisaka ve ark 1993). Nijerya herbaryumlarında hipertansiyon ilişkili vasküler hastalıkların tedavisi ile ilgili olarak bitkinin yöresel kullanımını destekleyen bilimsel veriler eksiktir. Bu nedenle damar hastalıklarının tedavisinde *Vernonia amygdalina* kullanımına bilimsel

kanıt sağlamak için çalışmalar yapılmış ve yüksek kolesterol diyeti ile beslenen ratlarda lipid plazma düzeyinin düşüşünü sağlamıştır (Adaramoye ve ark2008).

Isırgan otu (*Urtica dioica*)

Urtica dioica, dünyanın birçok bölgesinde yaygın olan bir bitkidir. Romatizmal ağrı, idrar yolu enfeksiyonları ve mesane taşlarının tedavisinde kullanılır. Antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidatif aktiviteler ve hepatoprotektif ve kardiyoprotektif etkiler gibi birtakım farmakolojik özelliklere sahiptir. Önceki çalışmalarda, *Urtica dioica*'nın karbontetraklorid ile tedavi edilmiş ratlarda antioksidan defans sistem etkinliğinin arttığı ve lipid peroksidasyon ve karaciğer enzim seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. *Urtica dioica* ekstresi plazma lipid seviyesi ve LDL düzeyini düşürerek antihiperkolesterolemik etki göstermektedir(Nassiri-Asl ve ark 2009).

Mayasıl otu (*Ajuga iva*)

Ajuga iva'nın sulu liyofilize ekstresi hipokolestrolemik ratlarda lipid peroksidasyonunu önleyerek oksidatif stresi azaltır. Aslında bu ekstrehiperkolesterolemik ratlarda antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırarak oksidatif stresi düşürmektedir. *Ajuga iva*'nınile tedavi edilmiş ve yüksek kolesterol içerikli diyetle beslenen ratlarda kırmızı kan hücreleri ve dokulardaki antioksidan defans durumu aşağıda test edilen iki amaçla ilişkilendirilebilir. Bunlardan ilki, *Ajuga iva*'ninsulu ekstresinin kırmızı kan hücreleri, serum lipoprotein ve farklı dozlarda dokulardaki uygulanmasının lipid peroksidasyonu üzerine etkileri; diğeri ise ratlarda farklı dokulardaki ve kırmızı kan hücrelerindeki antioksidan enzim aktivitesinin ölçümüdür(Bouderbala ve ark 2010).

Kakao (*Theobroma cacao*)

Son yıllarda kakao ve kakao ürünleri kalp sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri sebebiyle dikkat çekmektedir. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar kakao ürünlerinin, (kakao tozu, çikolata, kakaolu içecekler) platelet aktivasyonu ve fonksiyonu inhibe ettiği, eikozanoid sentezini olumlu anlamda değiştirdiği proinflamatuvar sitokinlerin ve lipogenaz aktivitesinin üretimini baskıladığını, nitrikoksit üretimini uyardığını ve endotelial fonksiyonu arttırdığını

göstermiştir (Rein ve ark 2000, Murphy ve ark 2003, Wangve ark 1997) Ayrıca, kakaonun serum lipid ve lipoprotein profillerini olumlu yönde arttırdığı ve F₂-izoprostan, malondialdehid (MDA) ya da düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidizabilitesi gibi lipid peroksidasyon marker seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Bütün bu veriler kakaonun kardiyoprotektif etkisi olduğunun varsayılan bir göstergesidir(Lecumberri ve ark 2007).

Pleurospermum kamtschaticum

Pleurospermum kamtschaticum bitkisinin toprak üstündeki kısımları yenilebilir bir dağ sebzesi olarak genellikle Kore’de kullanılır. Ratlara farmakolojik testler uygulayarak *Pleurospermum* ekstratları ve onun ana saponin bileşeni olan buddlejasaponin’in hipolipidemik ve hipokolesterolemik etkileri bulunmuştur(Jung ve ark 2007).

Kabak ve keten tohumu

Doymamış yağ asitleri, antioksidanlar ve lif açısından zengin olduğu ve antiaterojenik ve hepatoprotektif aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Kabak ve keten tohumu karışımı ile düzenli beslenen hiperkolesterolemik hayvan modellerinde hepatositlerde lipid birikiminde azalma gözlenmiştir.Bu durum da kabak ve keten tohumu karışımının hepatoprotektif etkisi olduğunu göstermektedir(Maknive ark 2008).

***Ulva pertusa*(Chlorophyta)**

Asya’da yerli halk tarafından deniz sebzesi olarak tüketilmektedir. Alg dekoksasyonu, hiperlipidemi, güneş çarpması ve idrar yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Alg polisakkariti ve ulvanı (yeşil alglerde bulunan sülfatlanmış polisakkarit) insan endojen enzimleriyle bozulmaya dirençli ve doğal besin lifi kaynağı olarak kabul edilmektedir. Ulvan; çoğunlukla ramnoz, ksiloz, glukoz, glukuronik asit, iduranik asit ve sülfat; az miktarda ise mannoz, arabinoz ve galaktozdan oluşan bir heteropolisakkarittir. Son çalışmalar iyon değişim kapasitesine sahip besin liflerinin kolesterol düşümünde daha güçlü etkileri olduğunu göstermiştir. Lifleri oluşturan moleküllerin iyonik grupları safra asitlerini kolaylıkla

ayrıştırılabilir ve dolayısıyla dışkıdaki safra asit salgısı artar. Böylece kan kolesterol düzeyinin azalmasını sağlanmaktadır(Pengzhan ve ark2003).

Beyaz yulaf ve amaranth (*Avena sativave Amaranthus*)

Tahıllar, protein, mineral ve antioksidan açısından ana beslenme gereksinimlerini karşılar ve hiperkolesterolemi hastalarının diyetlerinin önemli bir kısmını oluşturur. Ancak gelişmiş ülkelerde yetişkin nüfusun %2'sinden fazlasında tahıl ürünleri içeren yiyeceklerin tüketiminden sonra Ig-E ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşanmaktadır. Bu nedenle alerjik olmayan tahıllar üzerindeki araştırmalar yoğunluk kazanmış ve amaranth kullanımı önerilmiştir. Tahıl tüketiminin hipokolesterolemik etkilere yol açtığı gösterilmiştir (Andersson ve Hellstrand 2012, Kishida ve ark 2013). Ancak hiperkolesterolemik hastaların önemli kısmı alerjik olduklarından bu doğal besini kullanamamaktadırlar. Yulaf ezmesi ve amaranth ezmesinin biyoaktif bileşikleri in vitro olarak incelenmiş ve antioksidan aktiviteleri iki farklı komplementer (tamamlayıcı) testle belirlenmiştir. Kolesterol içerikli ve kolesterolsüz diyetle beslenen ratlarda hipokolesterolemik etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak, yulaf ve amaranth ezmesi kolesterol içeren diyetle beslenen ratlarda plazma lipid profilini olumlu yönde etkilemiştir. Bu pozitif etkinin derecesi, çalışılan örneğin antioksidan aktivitesi ve biyoaktif bileşenlerinin içeriğiyle doğrudan ilişkilidir. Amaranth, tahıl alerjisi olan hiperkolesterolemik hastalar için değerli bir yedek besin olarak önerilmektedir(Czerwinski ve ark 2004).

Bergamot (*Citrus bergamia risso&Poiteau, Rutaceae*)

Meyve kabuklarındaki uçucu yağ çıkarılması için Calabria'da (Güney İtalya) ekilen küçük bir ağaçtır. Bu bölgede meyvenin suyu hipolipidemik özelliklerinden dolayı halk arasında popüler bir ilaç olarak kullanılmaktadır. *Citrus bergamia* suyunun, hiperkolesterolemik ratlarda böbrek hasarının önlenmesinde çok etkili olduğu gösterilmiştir(Trovato ve ark 2009).

Karabuğday (*Fagopyrum esculentum*)

Karabuğday %10-12,5 protein içerir ve önemli besin değerine sahiptir. Karabuğday tohumlarındaki flavonlar, fagopyrin, steroller ve tiamin bağlayıcı proteinlerin bazı kronik hastalıkların tedavisinde potansiyel etkileri vardır.

Karabuğday proteini, aminoasitlerin iyi dengelenmiş bileşimi ve yüksek içerikli temel aminoasitler sebebiyle bitki proteinleri arasında en yüksek biyolojik değere sahiptir. Karabuğday unundan hazırlanan karabuğday protein ekstratının, zenginleştirilmiş kolesterol diyeti ile beslenen ratlarda güçlü hipokolesterolemik aktivite gösterdiği çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu çalışma ile karabuğday ununun ratlardaki yağ ve serum kolestrol düzeyi üzerinde güçlü baskılayıcı etkiler gösterdiğine dair kanıtlara ulaşılmıştır(Tomotake ve ark 2006).

Wasabi japonica

Wasabi japonica'nın antioksidan ve antihiperkolesterolemik etkileri invitro ve in vivo olarak incelenmiştir. *Wasabi japonica* ile beslenmeden 3 hafta sonra, normal diyet ile beslenen hiperkolesterolemik ratlarda, *Wasabi japonica* diyet grupları karşılaştırıldığında serum HDL-kolesterol seviyesi önemli ölçüde artmıştır. Bunun aksine *Wasabi japonica* diyet gruplarında serum LDL kolesterol düzeyi ve karaciğer ksantin oksidaz (XO) aktivitesi düşmüştür. Sonuçlar, *Wasabi japonica*ekstrelerinin antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve bu bitkinin diyetinin, karaciğer XO aktivite düşüklüğü ve kolesterol metabolizması değişimlerine eşlik eden antihiperkolesterolemik aktivite sergilediğini göstermiştir(Lee ve ark 2008).

Acai (*Euterpe oleracea*)

Brezilya Amazon'undaki ekonomik açıdan en önemli palmiye türleri arasındadır ve Amazon'dan dünyanın diğer bölgelerine ihraç edilen ana ürünlerden biri haline gelmiştir. Fitosterol içeren gıdaların düzenli tüketiminin triaçilgliserol ve HDL kolesterol konsantrasyonlarını değiştirmeden total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesini düşürdüğü ortaya konmuştur. Acai özü biyoaktivitesinin diyetle uyarılan hiperkolesterolemik ratlarda kolesterol durumunda düzelmeye yol açtığını gözlenmiştir (Souza ve ark 2010).

Nerium oleander

Zambakgiller (Apocynaceae) familyasında yer alan zakkum (lat. *Nerium oleander*, NO), Haziran-Eylül ayları arasında çiçek açan, su kenarlarında yabani olarak bulunan süs bitkisi olarak bahçelerde de yetiştirilen 2-5 m yüksekliğinde, kışın yapraklarını dökmeyen bir bitkidir. Gövde silindirik biçiminde, esmer renkli ve diktir.

Yapraklar kısa saplı, bazen karşılıklı, fakat ekseriyetle vertisillattır. Bir nodusta 3-4 yaprak bulunur. Lamina tüysüz, uzunca oval şekilli, tam ve serttir. Ortada bariz bir ana damar bulunur. Yan damarlar az belli ve birbirlerine paraleldir. Üst taraf alt tarafa nazaran daha koyu yeşil renklidir. Çiçekler salkım durumlar yapar. Kaliks küçük, koyu kırmızı renkli ve 5 sivri dişlidir. Korolla pembe veya beyaz renklidir. Pembe olanların üzerinde beyaz lekeler bulunur. Tüp şeklinde ve üst taraftan muntazam olmayan 5 parçalıdır. İç kısımda sivri loplara olan 5 parçalı ikinci bir korolla daha bulunur. Erkek organlar 5 tane, anterler ok şeklinde, uçları tüylü ve bir arada stigmaya yapışıktır. Filament kısa ve beyaz renklidir. Ovarium 2 karpelden meydana gelmiştir. Tek meskenli ve çok tohumludur. Kısa bir stilusu, sarımsı renkli ve silindirik şekilli bir stigmatı vardır. Meyva 10-15 cm uzunluğunda bir kapsüldür. Karpellerin birleştiği yerden kıvrılarak açılır. Tohumlar uzunca-oval şekilli, esmer renkli, tepesinde bir tüy demeti taşır (Baytop 1999).

Türkiye’de “zakkum, ağı çiçeği, kan ağacı, zıkkım ağacı” olarak da bilinen *Nerium oleander*’in farklı kısımları Akdeniz havzasının farklı kesimlerinde halk arasında ödem, lepra, göz ve deri hastalıklarında kullanılmaktadır. Yapraklarında bulunan kardiyotonik içeriğin antibakteriyel, antikanser, kanama-pıhtılaşma zamanı ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri değişik araştırmalara konu olmuştur (Manjunath 1966, Nadkarni 1976, Nasir ve Ali 1982, Zia ve ark 1995, Begum ve ark 1999).

Bitkinin farklı kısımlarının incelenmesi sonucunda değişik glikozitler, triterpenler ve uzun zincirli bileşiklerin varlığı ortaya konmuştur. Bilhassa yaprakları (*Folia Oleandri*) ve nadiren çiçekleri ve gövde kabukları kullanılır. Yapraklar bitki çiçek açmadan toplanır ve kurutulur. Yapraklarda reçine, tanen, glikoz, vitamin C gibi çok tanınmış maddeler yanında bu bitkiye has glikozitler tespit edilmiştir. Bunlardan en çok tanınanı oleandrin olup hidroliz sonunda l-oleandroz isimli bir şeker ile oleandrogenin (16-acetylgitoxigenol) verir. Diğer glikozitler ise desacetyl-oleandrin, neriin, neriantin, adynerin ve folinerin olduğu bildirilmiştir. Bunlardan başka flavonik bünyeli glikozitler de vardır. Kabuklarda uçucu ve sabit yağ, reçinemsi bir bileşik, rosaginin, neriin ve cortemerin isimli glikozitler bulunur. Tohumlarda da birçok glikozit bulunduğu tespit edilmiştir (Baytop 1999).

Nerium oleander'in parçalanmış yapraklarının su ekstresinde % 2-3 oranında polisakkarit bulunur. Bileşime giren polisakkaritlerin % 67'si galakturonik asit, ramnoz, arabinoz ve galaktoz'dan oluşur (Muller 1991).

Oleandrin ile tedavi edilmiş kültürlerde virüs gp120 zarf proteini ekspresyonu, zayıflamış enfektivitenin altında yatan yeni bir mekanizma olduğunu düşündürecek şekilde önemli ölçüde azalmıştır. Bu sonuçlar kardiyak glikozit oleandrin içeren sulu Nerium oleander ekstratının anti-HIV tedavisine aday olduğunu desteklemektedir (Singh ve ark 2013).

Zia ve ark (1995), Nerium oleander'in taze ve kurutulmuş yapraklarının metanol ekstraksiyonu ile elde ettikleri fraksiyonlarının analjezik etkilerinin bulunduğunu belirtmişlerdir.

Oleander'in insan ve hayvan kalbi üzerinde pozitif inotropik etki potansiyeli bulunmaktadır. Oleander kardenolidlerin bu etkisi fizyolojik etki kalıbı açısından klasik dijital glikozitlerde olduğu gibi plazmalemmadaki Na^+K^+/ATP az inhibisyonuna benzer. Ancak oleander ve dijital kardenolidler, toksisiteleri ve ekstrakardiyak etkileri açısından farklıdır (Langford ve Boor 1996).

Siddiqui ve ark (1997), Nerium oleander yapraklarında metanol ekstraksiyonu sonrasında izole ettikleri kardenolid grubu maddelerin farelerde 50 mg/kg dozdaki kullanımları ile merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu oluşturduğunu ifade etmişlerdir. Benzer bulgular Begum ve ark (1999) tarafından da bildirilmiştir. Araştırmacılar, taze NO yapraklarının metanol ekstresinde belirledikleri kardenolid grubu 4 maddenin (neridiginoside, nerizoside, neritaloside ve odoroside-H) farelerde 25 mg/kg dozda MSS depresyonu oluşturduğunu belirtmiştir.

Nerium oleander'in köklerinde ise proceragenin ve neridienone gibi steroid yapılı maddeler bulunur (Huq ve ark 1999).

Nerium oleander'inyapraklarında bulunan diğer bir madde grubu triterpenlerdir. Genellikle etilasetat ekstraksiyonu ile elde edilen bu maddeler tarakasterane ve ursane tiptedir. Nerium oleander bileşimine giren triterpen grubu maddelerin identifikasyonu ve biyolojik etkinliklerine yönelik çalışmalarda in vitro antiinflamatuvar ve antikanser etkilerinin mevcudiyeti değerlendirilmiştir.

Fu ve ark (2005), ursolik asit ve oleanoik asidin metal esterlerinin hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in indüksiyonuna karşı inhibitör aktivitelerini ve insan hücre serilerinde hücre gelişimi üzerindeki etkilerini ortaya koymuşlardır.

Zhao ve ark (2006) izole ettikleri yeni üç triterpenin benzer şekilde ICAM-1'e yönelik inhibitör etkilerini ve A-549, WI-38, VA-13 ve HepG2 hücrelerinde sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir.

Oleandrin, *Nerium oleander* yapraklarında bulunan temel maddelerden biridir. İn vivo koşullarda Afaq ve ark(2004) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada antiinflatuvar ve tümör hücresi gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, 2 mg oleandrinin profilaktik amaç ile lokal uygulamasının, deri tümörü oluşumunda yaygın olarak kullanılan bir madde olan TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)'nin etkisine karşı olumlu sonuçlar elde edildiğini ifade etmişlerdir.

Türkiye'de *Nerium oleander*'in alkolde uzun süre bekletilmesi ile elde edilen formu alt ekstemite ağrılarında ve paraliz olgularında kullanılmaktadır. Ayrıca yağda bekletilmesi sonrasında elde edilen formunun ise romatik eklem ağrılarında kullanıldığına ilişkin veriler vardır (Yeşilada 2002).

Yaprak veya çiçeklerin ağrılı durumlarda ve egzemada, taze yapraklardan elde edilen bitki özsuynun ise apse ve romatizmal olgularda kullanımına ilişkin kayıtlar mevcuttur (Erdemoğlu ve ark 2003).

Suudi Arabistan'da ise *Nerium oleander*'in meyveleri ve bitkinin özsuyu, antiromatizmal olarak ve deri hastalıklarında kullanılmaktadır (Adam ve ark 2001).

Zakkum bitkisi'nin etanolik ekstresi *Bacillus punillus* (ATCC 14884), *Staphylococcus aureus* (ATCC25923) ve *Escherichia coli* (ATCC 25922)'ye karşı oldukça yüksek aktivite göstermiştir.

Ayrıca zakkum bitkisinde bulunan oleandrosid ve neriosid adlı glikozitlerin toksik olmasından dolayı bu bitki yaprakları ve tohumlarının oral yollarla alınması halinde ölüme, öz suyu ile temas halinde ise ciltte tahrişe neden olacağı rapor edilmiştir (Adam ve ark 2001).

Erdemoglu ve ark (2003), *Nerium oleander*'in su ve etanol ekstresinin farelerde p-benzokuinon ile oluşturulan abdominal kontraksiyonları önemli oranda azalttığı (antinosiseptiv etki) ve karrageenan ile arka ayakta oluşturulan ödem modelinde önemli düzeyde anti-enflamatuvar etkisinin olduğu belirtilmiştir. Ağrı denemelerinde bitkinin taze ve kurutulmuş çiçekleri ile yapılan uygulamalarda deneklerde gastrik ülserasyonların görülmemesi dikkati çeken bir bulgu olarak izlenmiştir.

Nerium oleander'in alkol, su ve kloroform ekstrelerinin 10 mikroorganizmaya karşı (8 farklı bakteri ve 2 maya) antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış; alkol fazı ürünleri sadece *Bacillus cereus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken, su ve kloroform fazı ürünlerinde çalışılan bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye rastlanılmamıştır (Cete ve ark 2005).

AnvirzelTM (*Nerium oleander*'in steril filtre edilmiş, liyofilize sıcak su ekstresi)'in yapısında bulunan temel kardiyak glikozitler oleandrin, odorsid, neritalosid ve aglikon oleandrigenindir. Farelerde AnvirzelTM'in oral (80 µg/kg) uygulaması sonrasında oleandrin hızla absorbe olur (C_{max} 20 dk), eliminasyon dönemi yarılanma ömrü ($t_{1/2}$ β) 2.3 ± 0.5 saat, oral absorpsiyon oranı ise % 30 düzeyindedir. Oleandrinin i.v. uygulaması sonrasında karaciğer düzeyi, kalp ve böbrek dokusuna göre yaklaşık iki kattır. Oleandrinin aglikon formu olan oleandrigeninde uygulama sonrasında dokularda oleandrin düzeyinin ortalama $\frac{1}{2}$ 'si düzeyinde bulunur. Oleandrinin % 1.9'u, oleandrigeninin % 4.4'ü 24 saat içerisinde idrar ile atılır, dışkı ile atılım düzeyi ise daha yüksektir (her iki madde için % 66) (Nid Madden ve ark 2002). Temelde zehirli bir bitki olan *Nerium oleander*'den su ekstresi ile elde edilen AnvirzelTM'in solid tümörlerde kullanımına yönelik olarak gerçekleştirilen Faz I çalışmalarında 1.2 mg/m²/gün dozunda IM yolla uygulamanın güvenli olduğu ifade edilmektedir. Uygulamalar sırasında enjeksiyon bölgesinde ağrı ve ayrıca yorgunluk, mide bulantısı ve dispne gibi belirtilerin izlendiği bildirilmiştir (Lamm ve ark 1999, Mekhail ve ark 2006)

Nerium oleander'in kurutulmuş yapraklarının alkoldeki non-letal dozunun (1000mg/kg bw) 9 hafta boyunca (haftada 1) dişi ve erkek farelere SC yol ile uygulanması sonrasında ağırlık kazancının (başlangıçtaki ağırlıklarına göre % oranı) baskılanma eğilimi belirlenmiştir. Belirlenen dozun birden fazla uygulanması

miyokardiumda ve kan parametrelerinde (WBC, RBC, Hb, HCT, PLT) anlamlı değişime neden olmamıştır. Diğer yandan letal doz (4000 mg/kg bw) kalp durması ile sonuçlanan miyokardiyal elektriksel aktivitelere neden olmuştur (Haeba ve ark 2002).

Adam ve ark (2001), kurutulmuş *Nerium oleander* yapraklarının akut toksisitesini belirlemek amacı ile bir defalık (1 ve 0.25 mg/kg bw) ve günlük (0.06 g/kg) *Nerium oleander* uygulanan Nadji koyunlarında; yerinde duramama, çiğneme hareketleri, dispne, rumende gaz toplanması, hareketlerde koordinasyon bozukluğu ve kaslarda parezi; 4–24 saat sonra ölüm belirlemişlerdir. Ölen hayvanların otopsilerinde hemoraji, siyanotik akciğerler, amfizem, kataral abomasitis ve enteritis dikkati çekmiştir. Günlük uygulanan NO'nun ise daha hafif semptomlara neden olduğu ve ölümlerin 3–14. günlerde görüldüğü ifade edilmiştir.

Otopside hepatonefropati, renal pelvis ve mezenterde jelatinizasyon izlenmiştir. Biyokimyasal analizlerde ise AST ve LDH aktivitelerinde, bilirubin, kolesterol ve üre yoğunluklarında artış ve total protein ve albumin seviyelerinde ile azalma, anemi ve lökopeni görüldüğü bildirilmiştir (Adam ve ark 2001).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Zakkum Ekstresinin Hazırlanması

Zakkum, Akdeniz bölgesinden Mersin yöresinden Nisan-Mayıs döneminde toplandı. Taze toplanmış zakkum yaprakları yıkandıktan sonra parçalandı (100 g/1000 ml) ve sıcak suda kaynatılarak distilasyonu yapıldı. Elde edilen distilat, deneme gruplarında kullanılan dozlara göre (10 ml) liyofilize (FDT-8618FreezeDryer, Operon, Korea) edilerek yoğunlaştırıldı.

2.1.2. Hayvan Materyali

Araştırmada hayvan materyali olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları biriminden temin edilen Sprague-Dawley erkek ratlar (8-12 hafta) kullanıldı. Ratların canlı ağırlıklarının benzer olmasına özen gösterildi. Ratlar araştırmaya dahil edilmeden önce sağlık kontrolleri yapılarak iki hafta boyunca ortama intibak etmeleri için herhangi bir uygulama yapılmadan barındırıldı. Bu aşamada yem ve su ihtiyaçları ad libitum olarak giderildi. Rasyonun bileşimi; kuru madde: % 89, hp: % 21, seluloz: en çok % 5, kül: en çok % 10, Ca: % 1–2, P: % 0,5–1, NaCl: % 0,5, ME: 2850 kcal/kg şeklinde oluşturuldu.

Deney hayvanlarının stabilizasyonu ve ortama adaptasyonu sağlandıktan sonra deneysel gruplar oluşturuldu. Araştırmada her bir gruptan 10 rat bulunacak şekilde ayrıntısı aşağıda belirtilen üç grup oluşturuldu.

2.2. Metot

2.2.1. Deneysel Yüksek Kolesterol Diyet Uygulaması

Yüksek kolesterolü diyet uygulamaları Kou ve ark (2008) tarafından önerilen yöntemle göre rasyonun bileşiminde %1 kolesterol bulunacak şekilde oluşturuldu. Bu yöntemde, hayvanlar 3 ay bileşimi aşağıda belirtilen yüksek kolesterol diyeti ile beslendi.

Çizelge 2.1. Yüksek kolesterolli diyet rasyosu (Kuo ve ark 2008).

VERİLECEK YEMLER	% ORAN
KOLESTEROL	1,00
HAYVANSAL YAĞ	5,00
MISIR NIŞASTASI	35,1
KAZEİN	20,1
SOYA FASULYESİ YAĞI	5,00
SÜKROZ	20,00
AIN -76 MİNERALLERİ	3,5
AIN-76 VİTAMİNLERİ	1
KOLİN	0,4
METİL ALFA SELÜLOZ	9,00

2.2.2. Kontrol ve Deneme Grupları

1. Grup: (Sağlıklı Kontrol-Normal Diyet, SK-ND)Lipidprofili uygun olan ve herhangi bir uygulama yapılmayan sağlıklı ratlardan (10 adet) oluşturuldu. Deney süresince normal diyet ile beslenmeleri sağlandı.

2. Grup (Negatif Kontrol, NK):Yüksek kolesterol diyet uygulanan ratlardan (10adet) oluşturuldu. Hayvanlara deney süresince herhangi bir zakkum distilatı uygulaması yapılmadı ve deney süresince yüksek kolesterol diyeti ile beslenmeleri sağlandı.

3. Grup (Deneme Grubu): Yüksek kolesterol diyet uygulanan ratlardan (10adet) oluşturuldu. Hayvanlara deney süresince 10 ml orijinal zakkum distilatına karşılık gelen liyofilize materyal 0.5 ml serum fizyolojik ile dilüe edilerek gavaj yolu ile günde bir kez uygulandı.

Araştırma başladıktan 3 ay sonra hayvanlar, sodyum pentobarbital (50 mg/kg) anestezisi altında kalplerinden kan alındıktan sonra ötenazi edildi. Kanlardan elde edilen serum örneklerinden ticari kit kullanımı ile kit prosedürüne uygun olarak serum trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ölçümleri yapıldı. Ayrıca serumlardan ALB, ALP, ALT, AST, CHOL, CREAT, GLUK, HDL, LDL, LDH, TP, TG, UREA ölçümleride yapıldı.

Araştırmada ölçülen parametreler ANOVA ve posthoc olarak Duncan testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ değeri istatistikî açıdan önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

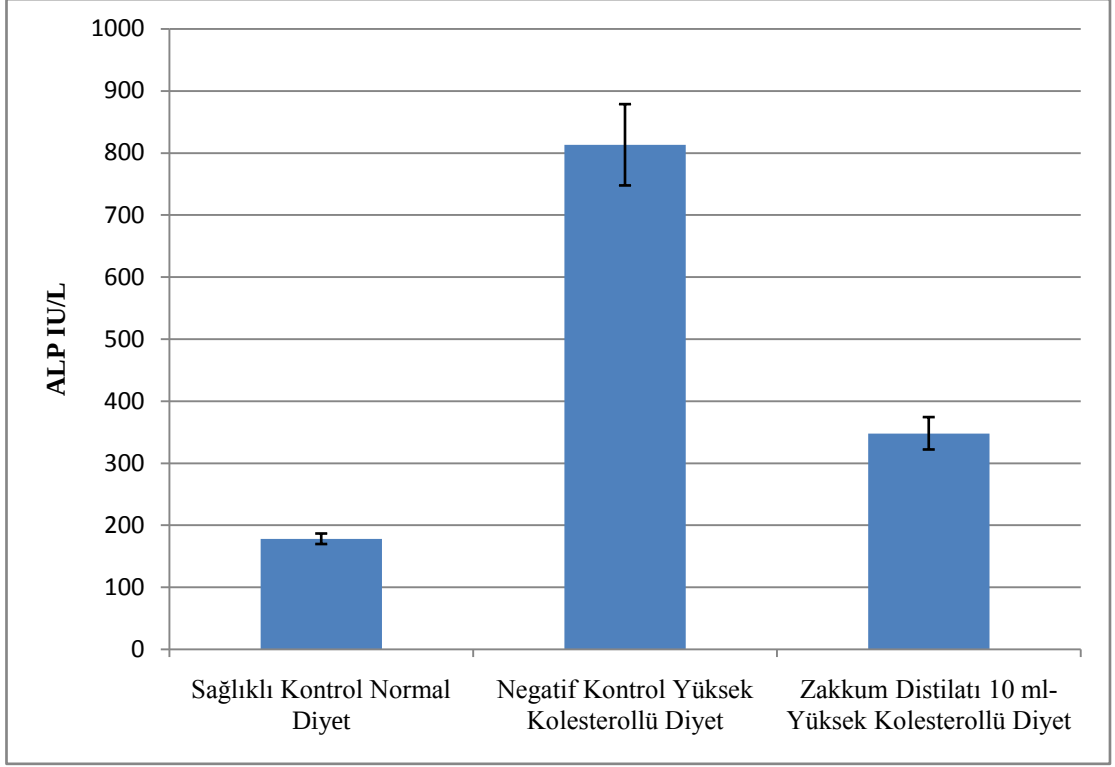
Ratlara in vivo deneme periyodunda kontrol ve deneme gruplarında zakkum ekstraktı ve lipidemik maddelerin uygulanması sonrasında kan örneklerinden elde edilen araştırma sonuçları Çizelge 3.1.'de sunuldu. Kontrol grup ile karşılaştırıldığında yüksek kolesterol diyetle beslenen grupta ALP, ALT, AST, kolesterol, glukoz, LDL ve trigliserit düzeylerinde yükselmeye ($P<0.05$) neden olduğu, zakkum uygulamasının ise yükselen ALP, ALT, AST, kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyini düşürdüğü ($P<0.05$) belirlendi. Ancak zakkumun ALP, kolesterol ve LDL üzerindeki düşürücü etkisinin kontrol değerlerden farklı olduğu belirlendi.

Çizelge 3.1. Deneme boyunca gruplarda elde edilen ALB, ALP, ALT, AST, CHOL, CREAT, GLUK, HDL, LDL, LDH, TP, TG, UREA değerleri.

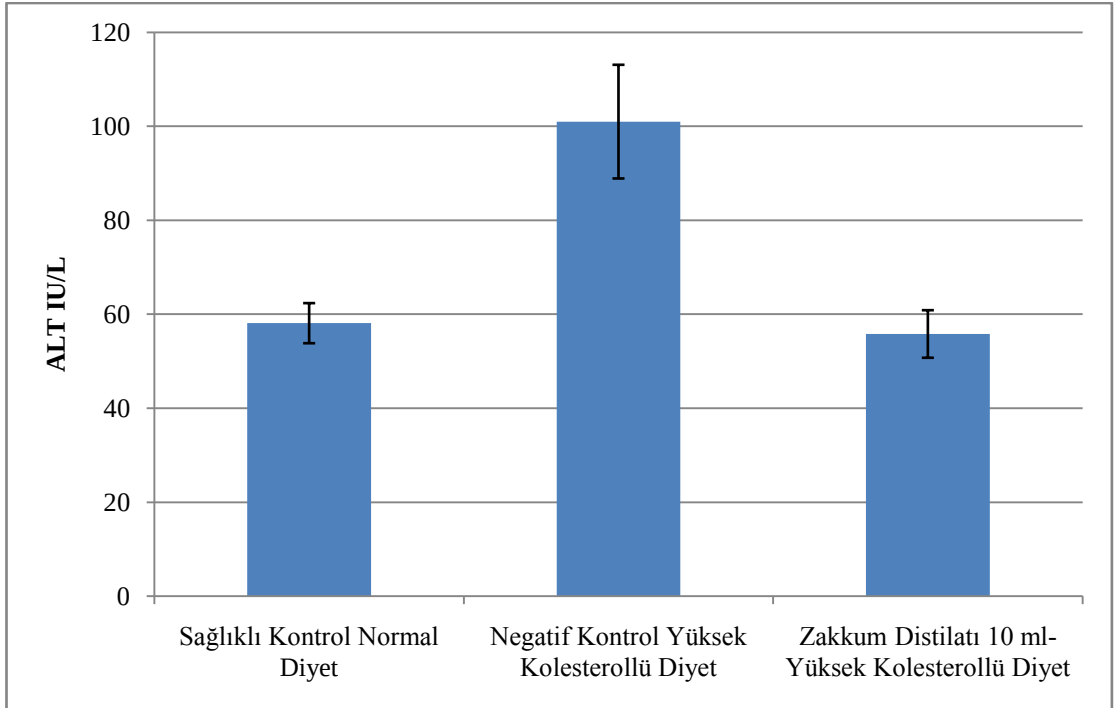
	1.GRUP (N:8) SAĞLIKLI KONTROL NORMAL DİYET	2.GRUP (N:8) YÜKSEK KOLESTEROLLÜ DİYET	3.GRUP (N:8) ZAKKUM DİSTİLATI 10 ML YÜKSEK KOLESTEROLLÜ DİYET
ALB g/dL	3,63±0,06 ^A	3,71±0,19 ^A	3,41±0,12 ^A
ALP IU/L	178±8,48 ^C	813±65,5 ^A	348±26,1 ^B
ALT IU/L	51,7±2,38 ^B	343±77,1 ^A	79,8±8,89 ^B
AST IU/L	102±7,95 ^B	301±44,4 ^A	168±14,7 ^B
CHOL mg/dL	44,6±6,14 ^C	241±38,4 ^A	126±15,3 ^B
CREAT mg/dL	0,35±0,04 ^A	0,31±0,03 ^A	0,37±0,04 ^A
GLUK mg/dL	94,5±7,56 ^B	127±6,13 ^A	139±6,77 ^A
HDL mg/dL	30,0±1,70 ^A	26,0±2,64 ^A	25,3±1,48 ^A
LDH IU/L	1295±175 ^A	1204±310 ^A	1114±125 ^A
LDL mg/dL	31,1±2,77 ^C	289±45,1 ^A	188±22,9 ^B
TP g/dL	5,81±0,31 ^A	5,92±0,40 ^A	6,30±0,41 ^A
TG mg/dL	58,1±4,27 ^B	101±12,1 ^A	55,8±5,06 ^B
UREA mg/dL	51,7±3,57 ^A	46,5±1,88 ^A	50,2±2,82 ^A

^{A, B, C}: Aynı satırdaki farklı harfler istatistikî açıdan önemlidir (Duncan, $P<0.05$).

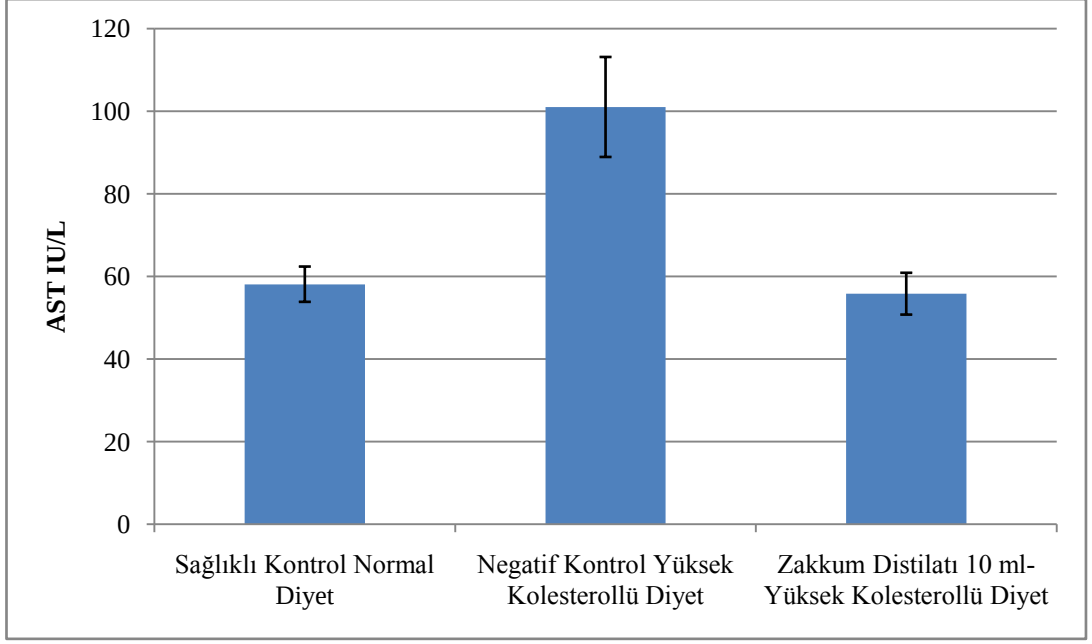
ALB: albumin, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CHOL: kolesterol, CREAT: kreatinin, GLUK: glukoz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDH: Laktat dehidrogenaz, TP: Total Protein, TG: trigliserid, UREA: üre



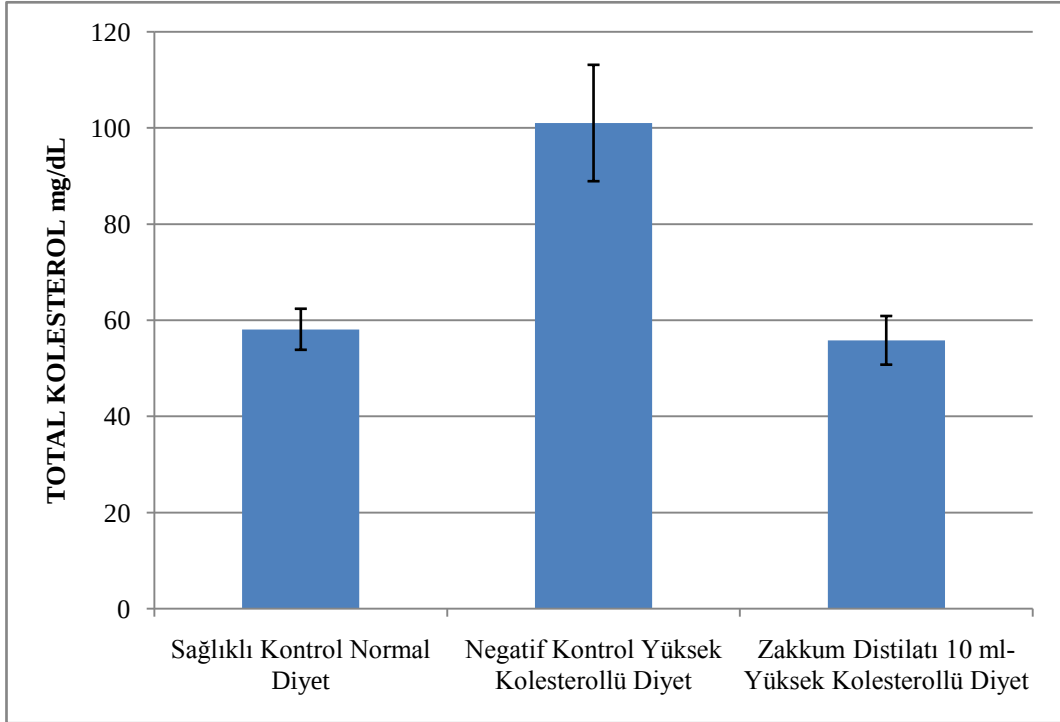
Şekil 3.1. Deneme boyunca gruplarda elde edilen kan ALP (IU/L) değerlerinin karşılaştırılması.



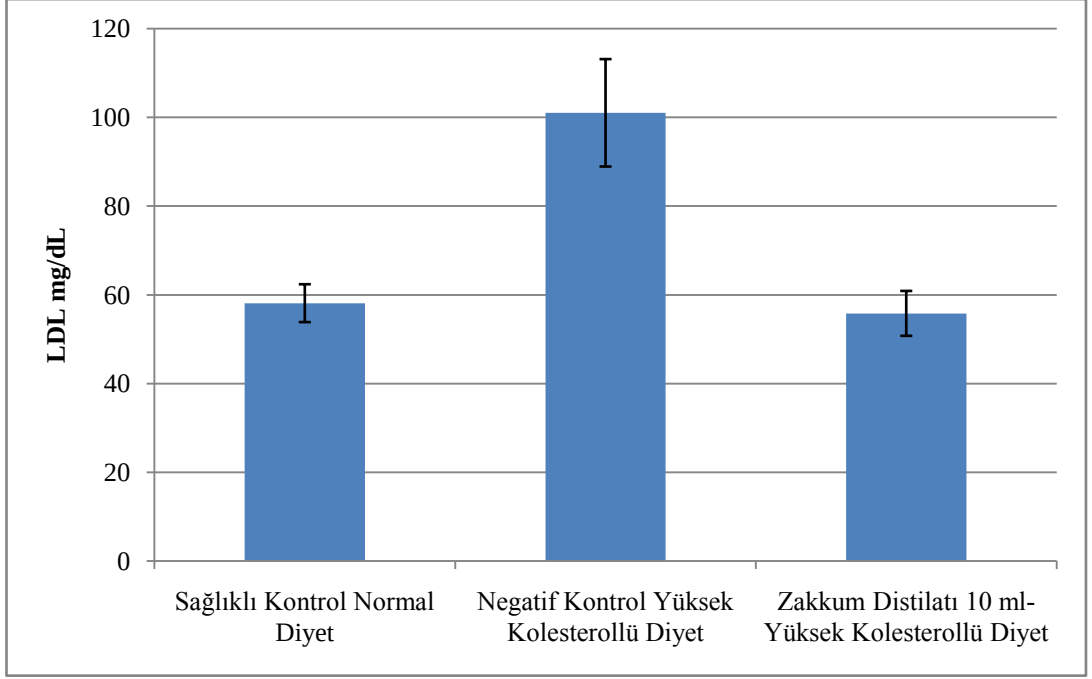
Şekil 3.2. Deneme boyunca gruplarda elde edilen kan ALT (IU/L) değerlerinin karşılaştırılması.



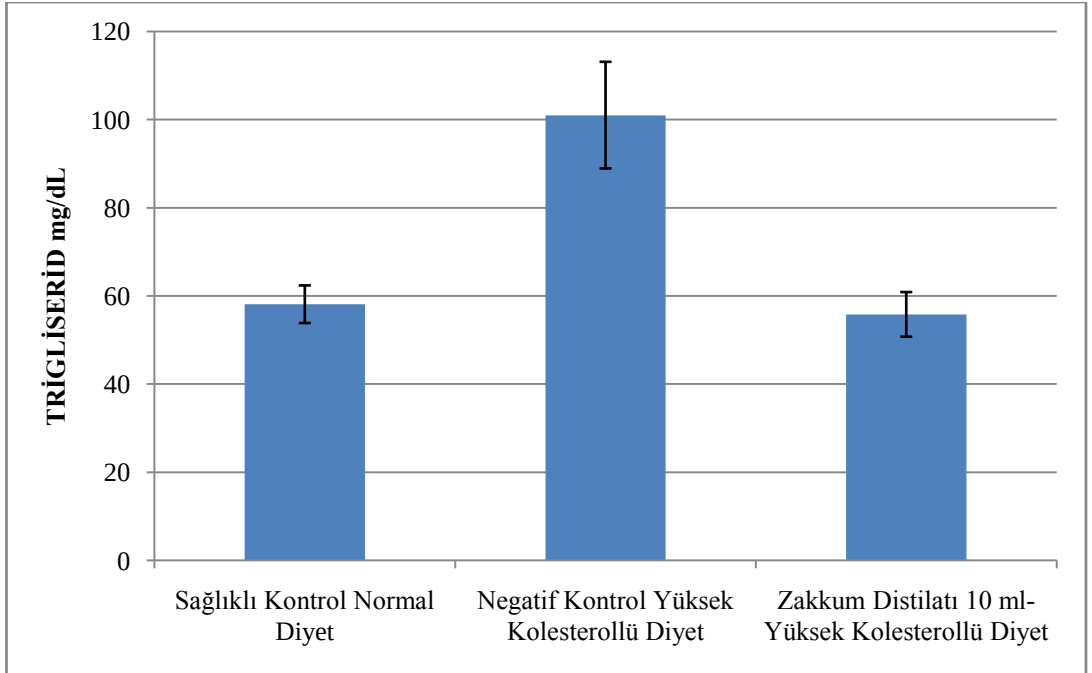
Şekil 3.3. Deneme boyunca gruplarda elde edilen kan AST (IU/L) değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 3.4. Deneme boyunca gruplarda elde edilen kan Total Kolesterol (mg/dL) değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 3.5. Deneme boyunca gruplarda elde edilen kan LDL (mg/dL) değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 3.6. Deneme boyunca gruplarda elde edilen kan Trigliserid (mg/dL) değerlerinin karşılaştırılması.

4. TARTIŞMA

Lipid bozuklukları ve sebep oldukları olaylar günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Özellikle diğer faktörler (obezite, hipertansiyon ile hikâyesi, sigara, diyabet, sedanter yaşam tarzı vs) ile birlikte olduğunda risk daha da artmaktadır (Özbey ve Orhan 2003).

Dünyadaki ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle gelişmektedir. Yapılan kapsamlı çalışmalarda diyabetin kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, ancak yakın geçmişte meta analizler ve randomize klinik çalışmalar DM’u koroner arter hastalığının (KAH) eşdeğeri olarak gösterilmiştir (Haffner 1998). Çünkü diyabet sadece bir karbonhidrat metabolizması değil, aynı zamanda bir lipit ve protein metabolizması bozukluğudur. Trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol oranı artışı ile karakterize bir dislipidemi görülmektedir (Haffner 1998).

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada her üç ölümden birinin nedenidir. Her yıl 1.1 milyon kişi ilk miyokard infarktüsü (MI), 450 bin kişi tekrarlayan MI ve 500 bin kişi inme geçirmektedir (Karpuz 2004). Dünya Sağlık Örgütü’nün hazırladığı rapora göre 2020 yılında ateroskleroz nedenli koroner kalp hastalığının mortalitede birinci sırada olacağı tahmin edilmektedir (WHO 1999).Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden olan kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ateroskleroz önemli rol oynamaktadır. Ateroskleroz, etkilenen organın kan akımının azalmasına, oksijen ve diğer besin maddelerinden yoksun kalmasına neden olarak dokuda iskemi ya da infarktüse yol açmaktadır. Damar duvarında lipid depolanması ve ardından gelişen hücre proliferasyonu, aterosklerozdaki kan akımı azalmasının esas nedenidir(Ross 1993, WOSCOPS 1998).

Son yıllarda kolesterol düzeyini düşürdüğü belirlenmiş olan bitki sterolleri, flavonoidler ve sülfürlü bileşikler gibi besinsel öğeleri içeren bitkisel drogların, kardiyovasküler hastalıklarda anlamlı bir terapötik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Bazı bitkilerin de bu alanda geleneksel olarak kullanıldığı ve bunların etkin bileşikleri sentez edilerek hipokolesterolemik ilaçlar için model olarak değerlendirildiği bilinmektedir (Wang ve ark 1997, Raj Kumar ve ark 1998).

Türkiye zengin florasıyla çok sayıda tıbbi ve aromatik bitkiyi bünyesinde barındırmaktadır. Bitkilere erişimlerin kolay olması sebebiyle tedavideki kullanımları insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Binlerce yıl önce insanlar, bitkilerin tedavi edici gücünü tanımış ve sağlıklı yaşayabilmek için ondan yararlanmıştır. Halk hekimliği uygulamalarına yaygın olarak rastlanan Anadolu’da kullanılan halk ilaçları, uzun tecrübeler sonunda günümüze kadar gelmiş uygulamalardır. Modern tıpta kullanılan pek çok ilaç da bitkilerden elde edilmektedir(Süzer 2008).

Bitkilerin lipid metabolizması üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalar dikkate alındığında;Mai ve ark (2004) sağlıklı ratlara *Nigella sativa* tohumlarının petrol eteriözütleri uygulamasının normal diyetle beslenmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin ve trigliseritlerin açlıkplazma seviyeleri düşük, HDL kolesterol seviyesinin ise yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada *Nigella sativa* petrol eteri ekstraktının öncelikle hipolipidemik aktivite içerdiğinidüşündürmektedir.

Bolkent ve ark (2005), *Melissa officinalis* L. ekstresininhiperlipidemik ratlarda morfolojik ve biyokimyasal etkilerini araştırmışlardır. Bitki özütü verilmeden önce serum kolesterol, total lipid, ALT, AST ve ALP seviyelerinde anlamlı bir artış belirlenmiştir. Diğer taraftan*Melissa officinalis* ekstraktı verildiğinde total kolesterol, total lipid, ALT,AST ve ALP seviyelerinin düştüğübelirlenmiştir. Bu sonuçlar *Melissa officinalis* ekstraktının hipolipidemik etkisi olduğu ve hiperlipidemik sıçanlarda karaciğeri koruyucu etkisi olduğu fikrini vermiştir.

Sendl ve ark (1992), sıçan karaciğer homojenatı ile deney düzenlenerek sarımsak ve yabani sarımsak özütlerinden izole edilen saf bileşiklerin kolesterol sentezi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kükürt içeren 5 özel bileşik ajoen, metilajoen, alisin, 2-vinil-4H-1,3 dihtin ve diallildisülfid’in 10-3 µg/ml’ lik 234, 208, 162, 144 ve 146 µg/ml’lik konsantrasyonlarının kolesterol sentezini %37-72 oranındainhibe ettikleri, sarımsağın ve yabani sarımsağın kloroform ve aseton/kloroformözütleri ile 166 µg/ml’lik konsantrasyonda kolesterol sentezini % 44-52 oranında inhibeetmişlerdir.

Johnston ve ark (2001), hiperkolesterolemik/hiperlipidemik farelere 5 çeşit statin grubu ilaç (Pravastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin) 70mg/kg'lık dozda ağızdan verildiğinde, ilaçların hiperlipidemi ve ateroskleroz üzerine etkileri pravastatin > atorvastatin > simvastatin > lovastatin > fluvastatin şeklinde bulunmuştur. Ortalama plazma seviyesi 2800 mg/dl olan trigliserid konsantrasyonunun pravastatin ile % 44, atorvastatin ile % 36, simvastatin ile %33, lovastatin ile %25 ve fluvastatin ile %19 oranında düşürdüğü ifade edilmiştir. Yine bu ilaçlar, ortalama 1200 olan plazma kolesterol seviyesini pravastatinin %24, atorvastatinin %19, simvastatinin %17, lovastatinin %11 ve fluvastatinin %8 oranında düşürdüğü ifade edilmiştir. Bu ilaçlar plazma kolesterol seviyesini düşürmekle birlikte, budüşüş oranı plazma trigliserid miktarındaki düşüş kadar fazla olmamıştır. Bu çalışma ile trigliserid miktarındaki düşmenin, plazma LDL kolesterol miktarında düşüşün göstergesi olarak kullanılabilecek bir parametre olabileceğini ortaya konmuştur.

Jain ve ark (1993), serum lipid seviyelerinin düşürülmesi ile ilgili yaptıkları çalışmada kurusarımsak tozu tabletleri insanlarda denemişlerdir. Araştırmacılar bireylere günde 3 eşit dozda olmak üzere toplam 900 mg sarımsak tabletleri vererek bunun kandaki lipid fraksiyonlarını ve ayrıca sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürüp düşürmediğini incelemiştir. 12 haftalık periyot sonunda sarımsak tableti uygulanan bireylerde başlangıçta 262 mg/100 ml olan toplam kolesterol seviyesinin 247 mg/100 ml'ye düştüğü ($p < 0,01$), buna karşılık düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), trigliserid ve glikoz seviyelerinin ve de sistolik kan basınçlarının istatistiki olarak önemi değışmeler göstermediğı belirlenmiştir.

Phelps ve Harris (1993), yaptıkları bir araştırmada sarımsağın in vitro antioksidan etkilerinin insanlarda lipoprotein oksidasyonunun mekanizmalarını ele alınıp incelenmiştir. Araştırmacı gönüllü bireylere günde 600 mg sarımsak tabletini 2 hafta süre ile vermiş ve deneme sonunda aç karnına kan numunelerini alarak lipid ve lipoprotein seviyelerini ölçülmüştür. Sonuçta lipoproteinlerin konsantrasyonunda %34'lük düşüş kaydettiğı görülmüştür. Ayrıca lipoprotein oksidasyonunu geciktirdiğı de ortaya koyulmuştur.

Mukhopadhyay ve ark (2003) kronik kafein tüketiminin etkilerini çalışmışlardır. Kafeinin kronik olarak 22-30 ardışık gün, günde 20 mg/kg, ağızdan

verilmesi farelerde hepatik katalaz ve süperoksit dismutazın (SOD) aktivitelerini artırırken lipid peroksidasyonunu azaltmıştır. Çalışmadan elde edilen bu sonuçlarla, kafeinin antioksidan özelliği olabileceği gösterilmiştir.

Bennani ve ark (2000) 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 dekoksasyonu hazırlanmış ve 3 ay boyunca 1,5 ml/100 g 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 plazmaseviyelerinde önemsiz bir azalmaya yol açmıştır.

Sharma ve ark(1995),*Semecarpus anacardium* fındık kabuğu ekstraktının kolesterolle beslenen tavşanlara verilmesinin serum kolesterol (%73.3) ve serum LDL (%80) seviyesini anlamlı olarak azalttığını görmüşlerdir. Bu sonuçlar,*Semecarpus anacardium*'un hipokolesterolemik aktivitesi olduğunu ve kolesterolle uyarılan ateromu engellediğini göstermektedir.

Fki ve ark (2005) yeşil ve siyah zeytin fenolik özütlerinin lipid düşürücü ve antioksidan aktiviteleri araştırdıkları çalışmalarında, fenolik içerikler hayvanların içme suyuna katılarak ağız yoluyla 12 hafta boyunca uygulamışlardır. Yeşil zeytin metanol ve etil asetat özütleri ve siyah zeytin etil asetat özütlerinin sıvı olarak verilmesi serum kolesterol ve LDL seviyelerini düşürürken HDL seviyesini yükselttiğini belirlemişler. Gözlenen hipokolesterolemik etkilerinin özütlerin antioksidan özelliğinden kaynakalabileceği ifade edilmiştir.

Murakami ve ark (1999) yüksek yağlı diyetle beslenen farelere, %1'lik sulu taurin çözeltisi uygulamasının serum LDL ve VLDL seviyesini %44 azalttığı, HDL oranını ise %25 artırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca karaciğer kolesterol içeriği ve aterosklerozise neden olan aortta lipid birikimini düşürdüğü de belirlenmiştir. Bu

sonuçlar taurinin aterosklerozis oluşunun gecikmesine neden olabileceği kanatini geliştirmiştir.

Somova ve ark(2003) *Olea europaea*'dan izole ettikleri oleuafriceinin ratlarda antihipertansif, antiaterosklerotik ve antioksidan aktivitelerini inceledikleri araştırmalarında, oleuafriceinin(ağızdan, 6 hafta) uygulamasını normalin üzerinde olan biyokimyasal parametreleri normal seviyeleredüşürdüğü, hasta ratların kolesterol seviyelerinin 3.27 mg/dl'den 1.76 mg/dl seviyelerine kadar düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar *Olea europaea* özütlerinin antihipertansif, antihiperlipidemik, hipoglisemik etkilerinin bulunduğunu, toksik olmamaları ve ucuz olmaları nedeniyle hiperlipidemi uygulamalarındaki kullanılabileceğini göstermiştir.

Stanely ve ark (2003) *Syzigium cumini*'nin tohum ekstrelerinin diyabetik ratların kan glikoz, kolesterol ve fosfolipide etkilerinin incelendiği araştırmalarında, diyabet ratlara farklı dozlardaki sulu ve alkolik özütler ile glibendamid ve insülin verilmiştir. *Syzigium cumini* tohum ekstraktlarının sonuçları kontrol ile kıyaslandığında glibendamide ve insülin ile birlikte özellikle alkolik ekstrenin (100 mg) kan glikoz seviyesini, kolesterolü ve fosfolipidi anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Aterosklerotik damar hastalığına yol açan bağımsız risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış ve birbirleri ile sinerjistik etki göstererek koroner arter hastalığı gelişimini hızlandırdıkları anlaşılmıştır (Levy ve ark 1990). Bu faktörlerin başında da bir risk faktöründe aranan özelliklerin hepsini taşıyan hiperlipidemi gelmektedir. Çünkü deneysel çalışmalarda hiperlipidemi oluşturarak damar duvarında aterosklerotik lezyonların meydana getirilebilmesi bir yana, hiperlipidemi düzeyi ile hastalık ilişkisinin çok yakın paralellik göstermesi ve en önemlisi tedavi ile aterosklerotik sürecin geri dönüşüm göstermesi bu risk faktörünün tedavisini çok önemli bir konuma oturtmaktadır (Chen ve ark 1991, Neaton ve ark 1992).

Diyet ve yaşam tarzı değisiklikleri hiperlipidemi tedavisinde vazgeçilmez temel yaklaşımı oluşturmakla birlikte, bunların etkisi sınırlı kalmakta ve çoğu kez istenen lipid değerlerine inilememektedir. Bu nedenle lipid düşürücü ilaçların kullanımı çoğu olguda gerekli hale gelmektedir.

Hiperkolesterolemik hastalarda kullanılabilecek başlıca ilaç grupları; safra asidi bağlayan ilaçlar, fibrik asit türevleri, statinler (HMG-CoA Redüktaz inhibitörleri) ve nikotinik asittir. Statinler bu ilaç grupları arasında yüksek etkinlikleri, sık kullanılmaları KAH'na bağlı morbidite ve mortaliteyi yapılan çok merkezli çalışmalara göre en fazla azaltmaları ve nisbi güvenilirlikleri ile ön plana çıkmaktadırlar. Statinler kolesterol sentezini 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz enzimini spesifik, kompetitif ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek azaltmaktadırlar. Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksiheptenoik asid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olmaktadır. Bu inhibisyon neticesinde Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olmaktadır. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi yakalayıp karaciğer hücresine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olmaktadır. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşmektedir. Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoik asid zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar göstermektedir (Istvan 2003). Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine neden olmaktadır. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir.

Günümüzde en sık kullanılan statinler atorvastatin, pravastatin, fluvastatin ve simvastatindir. Kardiyovasküler son noktalarda statin tedavisi ile elde edilen bu olumlu sonuçlar sadece LDL-kolesterol düzeylerinde düşme ile açıklanamamaktadır (Lancet 1995, WOSCOPS 1998). Klinik çalışmaların analizinden statinlerin lipid düşürmenin dışında da etkileri olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Statinler kolesterol biyosentezinde önemli rolü olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim-A(HMG-CoA) redüktazı geri dönüşümlü inhibe ederek, plazma

kolesterol, LDL-kolesterol, apo-B ve trigliseridleri düşürmekte, HDL-K düzeyini ise yükseltmektedir (Gotto 1995).

Nerium oleander distilatının uygulanan gruplardaki değişim oranları incelendiğinde, izlenen belirgin anti-hiperlipidemik etkinin muhtemel sebebinin, zakkumun bir statin gibi kolesterol sentezini inhibe ederek etki yaptığı düşünülmektedir.

Bu araştırma Türkiye’de çok değişik hastalıklarda kullanım alanı (ödem, lepra, göz ve deri hastalıkları, antibakteriyel ve antikanser etki, kanama/pıhtılaşma zamanı ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri) bulan *Nerium oleander*’in liyofilize sıvı distilatının, yüksek kolesterolü diyet ile beslenen ratlarda yükselen karaciğer hasar belirteçlerini düşürdüğü belirlendi (Çizelge 3.1). Ratlarda ve farelerde ALT’nin artışı hepatoselüler hasarı göstermede çok spesifik bir enzim olarak kabul edilmektedir (Thrall ve ark 2004, Burtis ve Ashwood 1999). Araştırmanın bu sonuçları zakkum bitkisinin liyofilize sıvı distilatının hepatoprotektif etkisinin olabileceği düşündürmüştür.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mevcut araştırmada yüksek kolesterol diyetle beslenen grupta kolesterol, glukoz, LDL ve trigliserit düzeylerinde yükselmeye ($P<0.05$) neden olduğu, zakkum uygulamasının ise glukoz dışında yükselen bu değerleri düşürdüğü ($P<0.05$) belirlendi (Çizelge 1, Şekil 3.4, 3.5 ve 3.6). Bu araştırmada karaciğer hasar belirteçleri olarak kabul edilen ALP, ALT ve AST değerlerinin yüksek kolesterolle beslenen grupta arttığı, zakkum uygulamasının ise karaciğer hasarı oluşumunu engellediği ($P<0.05$) tespit edildi (Çizelge 3.1, Şekil 3.1, 3.2 ve 3.3). Araştırmada ölçülen diğer parametrelerde ALB, CREAT, GLUK, HDL, LDH, TP, UREA) ise istatistikî değişimler belirlenmedi ($P>0.05$, Çizelge 3.1)

Bu araştırmada yüksek kolesterol diyeti uygulanan ratlarda artan total kolesterol, LDL, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz, glukoz ve trigliserid seviyelerinin, glukoz dışındaki değerlerin zakkum distalı uygulaması ile düştüğü belirlendi. Bu sonuçlar, *Nerium oleander* distilatının hipokolesterolemik etkide olduğu ve hiperlipidemik durumlarda karaciğeri koruyucu etkisi olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Etki mekanizmasının ise; statinlerin etkisine benzer şekilde HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azalttığı ve kandaki VLDL ve LDL kolesterol reseptörlerini artırdığı şeklinde düşünülmektedir. Ayrıca *Nerium oleander* sıvı distilatının nükleer reseptör süper ailesinden peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) alfa ve gamayı indükleyici etkide de olabileceği düşünülebilir.

Projeye verilen imkanların kısıtlı olması nedeniyle bu çalışmada *Nerium oleander* sıvı distilatının kimyasal analizi yapılamamıştır. Bu nedenle bitki üzerinde ileri çalışmalar yapılması ve etkiden sorumlu bileşiklerin tanınması ve saflaştırılması önerilmektedir. Buna ilaveten etki mekanizmasının daha net ortaya çıkarılabilmesi için lipit mekanizmasında etkili olan enzim ve hormonlar üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların yapılması, nükleer reseptörler düzeylerine etkisi bakımından araştırılması önerilmektedir.

Kendisi ve kimyasal ekstraktları toksik olan *Nerium oleander*'in, liyofilize sıvı distilatının hipokolesterolemik etkisinden tedavide yararlanılabileceği, ancak bu

etkinin klinikte kullanılabilirliği için etkinlik ve güvenilirlik testlerinin de yapıldıktan sonra değeriendirilmesi gerektiği ifade edilebilir.

6. KAYNAKLAR

- Adam B, Yiğitoğlu MR, 2012. Tıbbi Biyokimya, 1. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 96-246.
- Adam SEI, Al-Yahya MA, Al-Fahran AH, 2001. Response of najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis*, *Nerium oleander* leaves or their mixture. *Small Ruminant Research*, 40, 239-44.
- Adaramoye OA, Akintayo O, Achem J, Fatunso MA, 2008. Lipid-lowering effects of methanolic extract of *Vernonia amygdalina* leaves in rats fed on high cholesterol diet. *Vasc Health Risk Manag*, 4, 235-41.
- Afaq F, Saleem M, Aziz MH, Mukhtar H, 2004. Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion markers in cd-1 mouse skin by oleandrin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 195, 361-9.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366, 9491, 1059-62.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. 2003. Third national health and nutrition examination survey (NHANES III). National cholesterol education program (NCEP). NCEP Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, May, 52, 1210-4.
- Allen SW, Mueller L, Williams SN, 2001. The use of a high-volume screening procedure to assess the effects of dietary flavonoids on human cyp1a1 expression. *DMD*, 29, 1074-79.
- Amin KA, Abd El-Twab TM, 2009. Oxidative markers, nitric oxide and homocysteine alteration in hypercholesterolemic rats: role of atorvastatin and cinnamon. *Int J Clin Exp Med*, 5, 2, 254-65.
- Andersson KE, Hellstrand P, 2012. Dietary oats and modulation of atherogenic pathways. *Mol Nutr Food Res*, 56, 7, 1003-13.
- Aslan M, 2003. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, p. 1-13.
- Asi T, 1999. Tablolarla Biyokimya. 1. Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, s. 134-195.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R, 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376, 1670-81.
- Başkal N, 2005. Lipid metabolizması bozuklukları. In : Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik Ed: Erdoğan G, 2. Baskı, Ankara, MN Medikal & Nobel, s: 755-73.
- Bays H, 2002. Ezetimibe. *Expert Opin Investig Drugs*, 11, 1587-604.
- Baytop T 1999. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bebbington P, 2001. The World Health Report 2001. *Soc Psychiatry Psychiatry Epidemiol*, 36, 473-4.
- Begum S, Siddiqui BS, Sultana R, Zia A, Suria A, 1999. Bio-active cardenolides from the leaves of *Nerium oleander*. *Phytochemistry*, 50, 435-8.
- Bennani- Kbchi N, Fdhil H, Cherrah Y, El Bouayadi F, Kehel L, Marqui G, 2000. Therapeutic effect of *Olea europea* var. *oleaster* leaves on carbohydrate and lipid metabolism in obese and prediabetic sand rats (*Psammomys obesus*), *Ann Pharm Fr*, 58, 4, 271-7.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, 2002. *Biochemistry*, 5th ed, New York, W.H. Freeman, 1-5.
- Bolkent S, Yanardag R, Bulan OK, Yesilyaprak B, 2005. Protective role of *Melissa officinalis* L. extract on liver of hyperlipidemic rats: A morphological and biochemical study. *Journal of Ethnopharmacology*, 99, 391-98.
- Bouderbala S, Prost J, Lacaille-Dubois MA, Bouchenak M, 2010. Iridoid extracts from *Ajuga reptans* increase the antioxidant enzyme activities in red blood cells of rats fed a cholesterol-rich diet. *Nutrition Research* Volume 30, 5, 358-365.
- Boullata JJ, Nace AM, 2000. Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy*, 20, 3, 257-69.

- Burtis CA, Ashwood ER, 1999. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd edition. W. B. Saunders Company USA, p: 809-81.
- Calixto JB, 2000. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res*, 33, 2, 179-89.
- Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, Grundy SM, Johnson CL, 2005. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*, 294, 1773-81.
- Cete S, Arslan F, Yaşar A, 2005. Investigation of antimicrobial effects against some microorganisms of Aloe vera and Nerium oleander also examination of the effects on the xanthine oxidase activity in liver tissue treated with cyclosporine. *G.U. Journal of Science*, 18, 375-380.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR, 2003. Adiponectin: more than just another fat cell hormones. *Diabetes Care*, 26, 2442-50.
- Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W, 1991. Concentration and coronary heart disease in a population with low cholesterol concentration. *Br Med J*, 303, 276-82.
- Cupp MJ, 2000. Toxicology and clinical pharmacology of herbal products. Humana Press, Springer Science & Business Media.
- Czerwinski J, Bartnikowska E, Leontowicz H, Lange E, Leontowicz M, Katrich E, Trakhtenberg S, Gorinstein S, 2004. Oat (*Avena sativa* L.) and amaranth (*Amaranthus hypochondriacus*) meals positively affect plasma lipid profile in rats fed cholesterol-containing diets. *J Nutr Biochem*, 15, 10, 622-9.
- Davidson MH, Toth PP, Maki KC, 2007. Therapeutic Lipidology, New Jersey, Humana Press, p. 20-43.
- Davis PH, 1984. Flora of Turkey and East Aegean Islands. Vol. 1-9. Edinburgh, Edinburgh University Press.
- Detection and management of lipid disorders in diabetes (editorial), 1993. American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 16, 5, p. 828-34.
- Donald V, Judith GV, Charlotte WP, 2008. Biochemistry, Third Edition, United States of America, Print Replica.
- Duranti M, Lovati M.R, Dani V, Barbiroli A, Scarafoni A, Castiglioni S, Ponzzone C, Morazzoni P, 2004. The α' subunit from soybean 7s globulin lowers plasma lipids and upregulates liver β -VLDL receptors in rats fed a hypercholesterolemic diet. *J. Nutr*, 134, 1334-39.
- Ekim T, Koyuncu M, Vural M, Duman H, Aytaç Z, Adıgüzel N, 2000. Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı Eğrelti ve Tohumlu bitkiler, Ankara, Türkiye Tabiatını Koruma Derneği.
- El-Sayyad HI, Abou-El-Naga AM, Gadallah AA, Bakr IH, 2010. Protective effects of allium sativum against defects of hypercholesterolemia on pregnant rats and their offspring. *Int J Clin Exp Med*, 10, 3, 2, 152-63.
- Erdemoğlu N, Kupeli E, Yesilada E, 2003. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *J Ethnopharmacol*, 89, 123-9.
- Ernst E, 2000. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol*, 143, 923-9.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), (editorial), 2001. *JAMA*, 285, 19, 2486-97.
- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS, 2011. Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu Univ Journal of Forestry Faculty*, 11, 1, 52-67.
- Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP, 1991. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 34, 6, 416-22.
- Ferranini E, Natali A, 1991. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *The American Heart Journal*, 121, 4, 1274-82.
- Finckh B, Niendorf A, Rath M, Beisiegel U, 1991. Antiatherosclerotic effect of probucol in WHHL rabbits: are there plasma parameters to evaluate this effect? *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 40, 77-80.

- Fki I, Bouaziz M, Sahnoun Z, Sayadi S, 2005. Hypocholesterolemic effects of phenolic-rich extracts of *Chamlali* olive cultivar in rats fed a cholesterol-rich diet. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 5362-70.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH, 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287, 356-359.
- Frick M, Elo C, Haapa K, 1987. Helsinki heart study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-age men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 317, 1237-45.
- Fu L, Zhang S, Li N, Wang J, Zhao M, Sakai J, Hasegawa T, Mitsui T, Kataoka T, Oka S, Kiuchi M, Hirose K, Ando M, 2005. Three new triterpenes from *Nerium Oleander* and biological activity of the isolated compounds. *J Nat Prod*, 68, 198-206.
- Fukushima M, Nakano M, Morii Y, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, 2000. Hepatic LDL receptor mRNA in rats is increased by dietary mushroom (*Agaricus bisporus*) fiber and sugar beet fiber. *J Nutr*, 130, 9, 2151-6.
- Ginsberg HN, 2000. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*, 106, 453-458.
- Goodwin B, Redinbo MR, Kliewer SA, 2002. Regulation of CYP3A gene transcription by the pregnane X receptor. *Pharmacol Toxicol*, 42, 1-23.
- Gordon JB, 1998. SRIs and St. John's wort: possible toxicity? *Am Fam Physician*, 57, 950-3.
- Gotto AM, 1995. Lipid risk factors and regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 76, 3-7.
- Grundey SM, 1999. Hypertriglyceridemia, insulin resistance. *Am J Cardiol*, 13, 83, 9, 25-29.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F, 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112, 17, 2735-52.
- Gözükara EM, 1990. *Biyokimya*, Ankara, Ofset Repromat Ltd. Şti.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, 2004. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110, 227-39.
- Grundey SM, 1998. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J*, 26, 81, 18-25.
- Grundey SM, 2002. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 105, 2696-98.
- Haeba MH, Mohamed AI, Mehdi AW, Nair GA, 2002. Toxicity of *Nerium oleander* leaf extract in mice. *J Environ Biol*, 23, 231-7.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M, 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 339, 229-34.
- Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY. 2003. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*, 26, 650-55.
- Huq MM, Jabbar A, Rashid MA, Hasan CM, Ito C, Furukawa H, 1999. Steroids from the roots of *Nerium oleander*. *J Nat Prod*, 62, 1065-7.
- Igile GO, Olezek W, Jurzysata M, Burda S, Fafunso M, Fasanmade AA, 1994. Flavonoids from *Vernonia amygdalina* and their antioxidant activities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 42, 11, 2445-2448.
- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (Woscops), (editorial), 1998. *Circulation*, 97, 15, 1440-5.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, (editorial), 1998. *Lancet*, 352, 9131, 837-53.

- Ismail M, Al-Naqeeb G, Chan KW, 2010. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radic Biol Med*, 1, 48, 5, 664-72.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L, 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24, 683-89.
- Istvan E, 2003. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl*, 4:3-8.
- Işıldak M, Güven GS, Gürlek A, 2004. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 96-9.
- Jeong SC, Jeong YT, Yang BK, Islam R, Koyyalamudi SR, Pang G, Cho KU, Son CH, 2009. White button mushroom (*agaricus bisporus*) lowers blood glucose and cholesterol levels in diabetic and hypercholesterolemic rats. *Nutr. Res*, 30, 49-56.
- Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, Macmahon FG, 1993. Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study. *The American Journal of medicine*, 94, 6, 632-635.
- Johnston TP, Nguyen LB, Chu WA, Shefer S, 2001. Potency of select statin drugs in a new mouse model of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Int J Pharm*, 229, 1-2, 75-86
- Jisaka M, Ohigashi H, Takegawa K, Huffman MA, Koshimizu K, 1993. Antitumoral and antimicrobial activities of bitter sesquiterpene lactones of *Vernonia amygdalina*, a possible medicinal plant used by wild chimpanzees. *Biosci Biotechnol Biochem*, 57, 5, 833-4.
- Jung HJ, Nam JH, Park HJ, Lee KT, Park KK, Kim WB, Choi J, 2007. The MeOH extract of *Pleurosporum Kamtschaticum* and its active component buddlejasaponin (IV) inhibits intrinsic and extrinsic hyperlipidemia and hypercholesterolemia in the rat. *J Ethnopharmacol*, 13, 112, 2, 255-61.
- Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, 2004. *Endokrinoloji El Kitabı Üçüncü basım* s:609-645.
- Kamana VS, Kashyap ML, 2008. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*, 101, 20- 26.
- Karpuz H, 2004. Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda güncelleme sempozyum dizisi No:40, s: 69-74.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E, 2008. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 358, 1431-43.
- Katzung BG, Trevor AJ, 2015. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th Edition, USA, Mc Graw Hill Companies, p. 602-15.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA, 2002. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*, 287, 337-44.
- Kayaalp O, 2000. Hipolipidemik ilaçlar. In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Kayaalp O (editör), 8. Baskı, Ankara, Hacettepe TAŞ, s:567-87.
- Kayaalp O, 2002. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara, Hacettepe TAŞ, s:563-82..
- Keles I, 2014. *Lipid metabolizması bozuklukları ve ateroskleroz*. 1.baskı, Akademi Yayınevi.
- Kendall DM, Harmel AP, 2002. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care*, 8, 20, 635-53.
- Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N, 2001. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*, 322:15-18.
- King WW, Lipoproteins, Erişim tarihi, 05.03.2015, Erişim adresi, <http://themedicalbiochemistrypage.org/lipoproteins.php>.

- Kiraz KZ, Mehmetçik G, Abbasoğlu D, Uysal M, 2009. Artichoke leaf extract reduces oxidative stress and lipoprotein dyshomeostasis in rats fed on high cholesterol diet. *Phytotherapy Research*, 24,4, 565-70.
- Kishida K, Ohkusu-Tsukada K, Hori M, Konnai M, Abiko C, Suzuki Y, Yamanome Y, Yoshimura H, Michishita M, Takahashi K, 2013. Investigation of the roles of fascioliasis and food allergy in intrahepatic eosinophilic proliferative pylephlebitis in Japanese Black cattle. *Vet J*, 196, 2, 160-6.
- Kitiş Y, Bilgili N, Hisar F, Ayaz S, 2010. Yirmi yaş ve üzeri kadınlarda metabolik sendrom sıklığı vebunu etkileyen faktörler. *Anadolu Kardiyol Derg*, 10, 111-9.
- Kuo CF, Jao YC, Yang P, 2008. Downregulation of hepatic lipoprotein assembly in rats by fermented products of *Monascus pilosus*. *Nutrition*, 24, 5, 477-83.
- Kwiterovich PO, 1998. Stateoftheart update and review: Clinical trials of lipid lowering agents. *Am J Cardiol*, 82, 3-17.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA, 2002. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156, 11, 1070-7.
- Lamm D, Ashish K, DeHaven J, 1999. Cytotoxic effect of nerium oleander extract (Anvirzel) on bladder cancer cells. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, Atlanta Georgia., p: 15-19.
- Langford SD, Boor PJ, 1996. Oleander toxicity an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*, 3, 109, 1-13.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S, 2005. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288, 5, 2031-41.
- Lecumberri E, Goya L, Mateos R, Alia M, Ramos S, Izquierdo-Pulido M, Bravo L, 2007. A Diet Rich in dietary fiber from cocoa improves lipid profile and reduces malondialdehyde in hypercholesterolemic rats. *Nutrition*, 23, 332-341.
- Lee YS, Yang JH, Bae MJ, Yoo WK, Ye S, Xue CCL, Li CG, 2008. Anti-oxidant and Anti-hypercholesterolemic Activities of *Wasabia japonica*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 7,4, 459-64.
- Levy D, Wilson PF, Anderson KM, Castelli WP, 1990. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New Insights from the Framingham Hearth Study. *Am Hearth J*, 119, 712.
- Levy P, 2010. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*, suppl, 9-13.
- Lewis GF, Steiner G, 1996. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*, 19, 4, 390-93.
- Mahley RW, 2003. Disorders of lipid metabolism. In: Larsen PR, et al (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, p: 1642-91.
- Mai LEP, Andaloussi AB, ElimadiA, Settaf A, Cherrah Y, Haddad PS, 2004. The petroleum ether extract of *Nigelle sativa* exerts lipid-lowering and insulinsensitizingactions in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 251-259.
- Makni M, Fetoui H, Gargouri NK, Garoui el M, Jaber H, Makni J, Boudawara T, Zeghal N, 2008. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of flax and pumpkin seed mixture rich in ω -3 and ω -6 fatty acids in hypercholesterolemic rats. *Food Chem Toxicol*, 46, 12, 3714-20.
- Malhotra A, Kang BP, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG, 2001. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*, 50, 8, 1918-26.
- Malloy MJ, Kane JP, 2004. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Basic & Clinical Endocrinology Greenspan FS, Gardner DG (eds).. 7th ed. New York: The McGraw-Hill, p:143-47.

- Manjunath BL, 1966. The wealth of India, Vol. VII, New Delhi, Council of Scientific and Industrial Research, p: 15.
- Mattila P, Konko K, Eurola M, Pihlava JM, Astola J, Vahteristo L, Hietaniemi V, Kumpulainen J, Valtonen M, Piironen V, 2001. Contents of vitamins, mineral elements, and some phenolic compounds in cultivated mushrooms. *J Agric Food Chem*, 49, 5, 2343-8.
- Mayes PA, 1993. Lipid Taşınması ve Depolanması. In: Harper'ın Biyokimyası, Ed: Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell, Appleton & Lange, Çev: Gülriş Menteş, Biltan Ersöz, 22.baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, pp.292-326..
- Mayes SH, Lund-Katz S, Phillips MC, 2004. Contributions of domain structure and lipid interaction to the functionality of exchangeable human apolipoproteins. *Prog. Lipid Res*, 43, 4, 350-80.
- McGill HC, McMahan CA, 1998. Determinants of atherosclerosis in the young: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol*, 82, 30-36.
- Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE, 1998. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*, 128, 524-33.
- Meigs JB, 2002. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care*, 8, 11, 283-92.
- Mekhail T, Kaur H, Ganapathi R, Budd GT, Elson P, Bukowski RM, 2006. Phase 1 trial of Anvirez in patients with refractory solid tumors. *Invest New Drugs*, 24, 423-27.
- Mukhopadhyay S, Mondal A, Poddar MK, 2003. Chronic administration of caffeine: effect on the activities of hepatic antioxidant enzymes of Ehrlich ascites tumor-bearing mice, *Indian. J. Exp. Biol*, 41, 4, 283-289.
- Muller BM, Roskopf F, Paper DH, Kraus J, Franz G, 1991. Polysaccharides from *Nerium oleander*: structure and biological activity. *Pharmazie*, 46, 657-63.
- Murakami S, Ohta YK, Tomisawa K, 1999. Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet. *Life sciences*, 64, 1, 83-91.
- Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, Turner AH, Mann NJ, Sinclair AJ, 2003. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr*, 77, 6, 1466-73.
- Nadkarni KM, 1976. The Indian materia medica, Bombay, Popular Parkashan, p: 847-849.
- Nasir E, Ali SI, 1982. Flora of West Pakistan, 148, Islamabad: Pakistan Agriculture Research Council, p: 19.
- Nassiri-Asl M., Zamansoltani F, Abbasi E, Daneshi MM, Zangivand AA, 2009. Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 7, 5, 428-33.
- National Cholesterol Education Program (NCEP), 1994. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) (editorial), 1994. *Circulation*, 89, 1333-445.
- National Council Against Health Fraud, 1995. NCAHF Position Paper on Over-the Counter Herbal Remedies. Erişim tarihi 24 Mart 2015. Erişim adresi <http://www.ncahf.org>
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D, 1992. Serum cholesterol levels and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*, 152, 1490-500.
- Nelson DL, Cox MM, 2008. Lehninger, Principles of Biochemistry, Fifth Edition
- Nid madden TL, Johansen M, Felix E, Ho DH, Newman RA, 2002. Murine pharmacokinetics and metabolism of oleandrin, a cytotoxic component of *Nerium oleander*. *J Exp Ther Oncol*, 2, 278-85.
- Onat A, Sansoy V, 2002. Halkımızda Koroner Hastalığın Baş suçlusunu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile ilişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyoloji Dern Ara*, 30, 8-15.
- Ottoway JH, Apps DK, 1984. Biochemistry, Fourth Edition, London, UK, Bailliere Tindall, p. 86-122.

- Özbey N, Orhan Y, 2003. Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. s: 60-70.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB, 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 24,163, 4, 427-36.
- Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV, 2001. Adverse reactions to St. John's wort. *Can J Psychiatry*, 46, 77-9.
- Pengzhan Y, Ning L, Xiguang L, Gefei Z, Quanbin Z, Pengcheng L, 2003. Antihyperlipidemic effects of different molecular weight sulfated polysaccharides from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). *Pharmacol Res*, 48, 6, 543-9.
- Peters D, Donaldson J, Chausalet T, Toffa S, Whitehouse J, Carroll D, Barry P, 2003. Time for a new approach for reporting herbal medicine adverse events? *J Altern Complement Med*, 9, 607-9.
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R, 2008. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*, 359, 1357-66.
- Phelps S, Haris WS, 1993. Garlic supplementantation lipoprotein oxidation susceptibiliyt, *Lipids*, 28, 5, 475-7.
- Pinn G, 2001. Adverse effects associated with herbal medicine. *Aust Fam Physician*, 30, 1070-75.
- Raj Kumar S, Pillai KK, Balani DK, Hussain SZ, 1998. Antiatherosclerotic Effect of Lipotab Forte in Cholesterofed Rabbits. *J. Ethnopharmacol*, 59, 125-30.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (editorial), 1994. *Lancet*, 344, 8934, 1383-9.
- Rawn DJ, 1989. *Biochemistry*. North Carolina, USA, Neil Patterson Publishers, p. 421-537.
- Reaven GM, 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
- Rein D, Paglieroni TG, Wun T, Pearson DA, Schmitz HH, Gosselin R, Keen CL, 2000. Cocoa inhibits platelet activation and function. *Am J Clin Nutr*, 72, 1, 30-5.
- Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ, 1999. Lipids, Lipoproteins, And Apolipoproteins. Ed: Burtis CA, Ashwood ER, In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd edition. W. B. Saunders Company USA, p: 809-81.
- Ross R, 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 801.
- Sadıkoglu N, Alpınar K, 2000. Etnobotanik Açidan Bartın, XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fak., Gürkan, E., Tuzlacı E., (Eds.), 20-22 Eylül 2000, İstanbul.
- Sendl A, Schliack M, Löser R, Stanislaus F, Wagner H, 1992. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro by extracts and isolated compounds prepared from garlic and wild garlic. *Atherosclerosis*, 94, 1, 79-85.
- Schey KL, Patat S, Chignell CF, Datillo M, Wang RH, Roberts JE, 2000. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's wort). *Photochem Photobiol*, 72, 200-3.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, 2002. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 23, 360, 9346, 1623-30.
- Siddiqui BS, Sultana R, Begum S, Zia A, Suria A, 1997. Cardenolides from the methanolic extract of *Nerium oleander* leaves possessing central nervous system depressant activity in mice. *J Nat Prod*, 60, 540-4.
- Singh S, Shenoy S, Nehete P, Yang P, Nehete B, Fontenot D, Yang G, Newman R, Sastry K, 2013. PBI-05204, a supercritical CO₂ extract of *Nerium oleander*, inhibits growth of human pancreatic cancer via targeting the PI3K/mTOR pathway. *Fitoterapia*, 84, 32-39.

- Sharma A, Mathur R, Dixit VP, 1995. Hypcholesterolemic activity of nut shell extract of, *Semecarpus anacardium* (Bhilawa) in cholesterol fed rabbits. *Indian J Exp Biol*, 33, 6, 444-448.
- Souza MO, Silva M, Silva ME, Oliveira RP, Pedrosa ML, 2010. Diet supplementation with acai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp improves biomarkers of oxidative stress and the serum lipid profile in rats. *Nutrition*, 26, 7-8, 804-10.
- Somova LI, ShodeFO, Ramnanan P, Nadar A, 2003. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 299-305.
- Stanely Mainzen Prince P, Kamalakkonon N, Menon Venuqopol P, 2003. *Syzygium comini* seed extracts reduce tissue damage in diabetic rat brain. *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 205-209.
- Street RA, Stirk WA, Van Staden J., 2008. South African traditional medicinal plant trade: challenges in regulating quality, safety and efficacy. *J Ethnopharmacol*, 119, 705-10.
- Suk FM, Lin SY, Chen CH, Yen SJ, Su CH, Liu DZ, Hou WC, Hung LF, Lin PJ, Liang YC, 2008. *Taiwanofungus camphoratus* activates peroxisome proliferator-activated receptors and induces hypotriglyceride in hypercholesterolemic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 72, 7, 1704-13.
- Süzer O, 2008. *Farmakoloji ders kitabı*. 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, s. 153-60.
- Şendur MAN, Güven GS, 2011. Current Overview of Metabolic Syndrome. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18, 125-131.
- Tarakçı S, 2006. *Beykoz Civarındaki Tıbbi Özellik Taşıyan Bitkiler Üzerine Araştırmalar*. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bil. Enst, İstanbul.
- Tomlinson B, Chan TY, Chan JC, Critchley JA, Butt PP, 2000. Toxicity of complementary therapies: an eastern perspective. *J Clin Pharmacol*, 40, 451-6.
- Tomotake H, Yamamoto N, Yanaka N, Ohinata H, Yamazaki R, Kayashita J, Kato N, 2006. High protein buckwheat flour suppresses hypercholesterolemia in rats and gallstone formation in mice by hypercholesterolemic diet and body fat in rats because of its low protein digestibility. *Nutrition*, 22, 2, 166-73.
- Tracy RP, 2001. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21, 6, 881-3.
- Traditional Medicine WHO, 2015. Health topics Traditional medicine. Erişim tarihi 30 Mayıs 2015. Erişim adresi, http://www.who.int/topics/traditional_medicine/en/
- Trovato A, Taviano MF, Pergolizzi S, Campolo L, Pasquale RD, Miceli N, 2009. Citrus bergamia Risso & Poiteau juice protects against renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Phytother Res*, 24, 4, 514-9.
- VanBreemen RB, Fong HH, Farnsworth NR, 2008. Ensuring the safety of botanical dietary supplements. *Am J Clin Nutr*, 87, 509S-135S.
- Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Näslén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH, 2001. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*, 44, 3, 312-9.
- Vijan S, Hayward RA, 2003. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*, 138, 593-602.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD, 2012. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 110, 823-5.
- Wang J, Lu Z, Chi J, Wang W, Su M, Kou W, Yu P, Chen L, Zhu J, Chang J, 1997. Multi-Center Clinical Trial of the Serum Lipid Lowering Effects of a *Monascus Purpureus* (Red Yeast) Rice Preparation from Traditional Chinese Medicine. *Curr. Ther. Res*, 58, 1-7.
- World Health Organisation, 1998. Regulatory Situation of Herbal Medicines-A Worldwide Review. Erişim tarihi 23 Mart 2015. Erişim adresi, <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip57e/whozip57e.pdf>

- World Health Organisation, 2002. Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Erişim tarihi 23 Mart 2015. Erişim adresi, http://www.wpro.who.int/health_technology/book_who_traditional_medicine_strategy_2002_2005.pdf
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB, 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97, 1837–47.
- Woelk H, Burkand G, Grunwald J, 1994. Benefits and risks of the Hypericum extract L1160: drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, Suppl , 34-38.
- World Health Organisation, 1999. World health report 1999, making difference. Erişim tarihi 23 Mart 2015. Erişim adresi, http://www.who.int/whr/1999/en/whr99_en.pdf?ua=
- Worz CR, Bottorf M, 2001. The role of cytochrome P450 mediated drug-drug interactions in determining the safety of statins. *Expert Opin Pharmacother*, 2, 7, 1119-27.
- Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS, 2002. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*, 51, 1876-83.
- Yenson M, 1988. İnsan biyokimyası, Geliştirilmiş 6. Baskı, İstanbul, Beta basın yayın dağıtım, s. 837
- Yeşilada E, 2002. Biodiversity in Turkish Folk Medicine. In: Biodiversity: Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization; Ed: Sener, B, London, UK, Kluwer Academic/Plenum Publishers, p. 119–135.
- Yokozawa T, Cho EJ, Sasaki S, Satoh A, Okamoto T, Sei Y, 2006. The protective role of Chinese prescription Kangen-karyu extract on diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Biol Pharm Bull*, 29, 4, 760-5.
- Yüksel H, 2006. Hiperlipidemide fibratlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2, 7, 73-8.
- Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M, 2002. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine*, 9, 1, 69-74.
- Zhao M, Zhang S, Fu L, Li N, Bai J, Sakai J, Wang L, Tang W, Hasewaga T, Ogura H, Kataoka T, Oka S, Kiuch M, Hirose K, Ando M, 2006. Taraxasterane and ursane-type triterpenes from *Nerium oleander* and their biological activities. *J Nat Prod*, 69, 1164-7. HOU Q, Liao JK: Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des* 2009;15:467-478
- Zhou Q, Liao JK, 2009. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*, 15, 5, 467-78.
- Zia A, Siddiqui BS, Begum S, Siddiqui S, Suria A, 1995. Studies on the constituents of the leaves of *Nerium oleander* on behavior pattern in mice. *J Ethnopharmacol*, 49, 33-9.

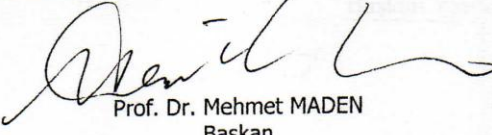
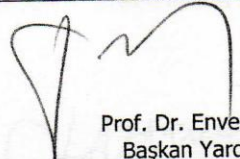
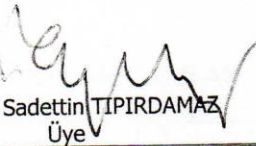
7. EKLER

EK A: Etik Kurul Kararı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ
ETİK KURUL (SÜVFEK) KARARLARI



Toplantı Tarihi	24.03.2010	Toplantı Sayısı	2010/06	Karar Sayısı	2010/028
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. A. Levent BAŞ tarafından sunulan “Nerium Oleander’in Liyofilize Sıvı Distilatının Hipokolesterolemik Etkinliğinin Değerlendirilmesi” isimli tez projesi değerlendirilmiştir. Projede, Ankara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Biriminden temin edilecek olan 30 adet rat kullanılacağı, hayvanlara gavaj yolu ile zakkum distilatı uygulanacağı, ayda bir kan ve idrar örnekleri alınacağı, biyokimyasal analizler yapılacağı, daha sonra genel anestezi altında ötenazi uygulanarak iç organlarının alınacağı ve histopatolojik incelemeler yapılacağı, hayvanların 90 gün süresince kullanılacağı bildirilmektedir. Deney hayvanları üzerinde çalışacak proje personelinin deney hayvanı kullanım sertifikaları mevcuttur. Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin hayvan kullanım etiği açısından “Uygun olduğuna” oy birliği ile karar verilmiştir.					
 Prof. Dr. Mehmet MADEN Başkan		 Prof. Dr. Enver YAZAR Başkan Yardımcısı			
 Prof. Dr. Sadettin TIPIRDAMAZ Üye		 Gürkan HIZLI Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi			
 Prof. Dr. Fatma İNAL Raportör Üye	 Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK Üye		 Hüseyin AYDIN Sivil Üye		

8. ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimini Konya’da tamamladım. 1988 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesine kayıt oldum ve 1992 yılında birincilikle mezun oldum.

1994-1998 yılları arasında sırasıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalında ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalında iki ayrı yüksek lisans eğitimini tamamladım.

2000-2006 yılları arasında Anadolu Üniversitesi İktisat Fakültesi Kamu Yönetimi bölümünü bitirdim.

Eczacılık mesleğine ise 1992 yılında Isparta’da serbest eczane açarak başladım. 1997 yılında eczanemi Konya’ya taşıdım ve halen Konya’da eczacılık faaliyetine devam etmekteyim.

Meslek örgütünde çalışmalarına 1995 yılında yapılan seçimlerde Isparta Eczacı Odası Denetleme Kurulu Başkanı olarak başladım ve çalışmalarına Konya’da devam ederek 2001 yılı seçimleri sonucu, Konya Eczacı Odası Genel Sekreteri olarak seçildim.

2003 yılında görevime Yönetim Kurulu üyesi olarak devam ettim. 2005 yılında yapılan seçimlerde Konya Eczacı Odası Başkanlığına seçildim. Bu görevine üç dönem seçilerek 2009 Aralık ayına kadar devam ettim.

2009 yılında yapılan Türk Eczacıları Birliği 37. Dönem Büyük Kongre seçimlerinde Merkez Heyeti Üyesi ve ardından TEB İkinci Başkanı olarak seçildim.

2009-2013 Yılları arasında KTO Eğitim ve Sağlık Vakfı Yönetim Kurulu üyeliği ve Başkanvekilliği görevinde bulundum. 2013 Mayıs ayında KTO Karatay Üniversitesi Mütevelli Heyet Üyeliğine ve daha sonra Mütevelli Heyeti Başkanlığına seçildim. 2014 Nisan ayına kadar bu görevde devam ettim.

2009-2011 yılları arasında T.C. Gümrük ve Ticaret Bakanlığı Türkiye Reklam Kurulu Üyeliği yaptım.

2011-2014 yılları T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Meslekleri Kurulu Üyeliği yaptım.

2011 yılından bu yana TOBB İlaç Sektör Meclis Üyesi olarak görev yapmaktayım.

FIP (Uluslararası Eczacılık Federasyonu) üyesiyim.

2015 Nisan ayından bu yana Sağlık Bakanlığı Eczacılıkta Uzmanlık Kurulu Üyesi olarak görev yapmaktayım.

2010 yılından bu yana TEB Genel Sekreteri olarak devam ediyorum.