

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**YOĞURT, PROBİYOTİK YOĞURT VE KEFİR
TÜKETİMİNİN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Elif YILDIRIM**

**Danışman
Prof. Dr. Ahmed KAYACIER**

Doktora Tezi

**Mayıs 2016
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**YOĞURT, PROBİYOTİK YOĞURT VE KEFİR
TÜKETİMİNİN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Elif YILDIRIM**

**Danışman
Prof Dr. Ahmed KAYACIER**

**Mayıs 2016
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.



Elif YILDIRIM

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Yoğurt, Probiyotik Yoğurt ve Kefir Tüketiminin Hipertansiyon Üzerine Etkisi”
adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi
'ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Tezi Hazırlayan

Elif YILDIRIM



Danışman

Prof. Dr. Ahmed KAYACIER



Ana Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Mahmut DOĞAN

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Ahmed KAYACIER danışmanlığında **Elif YILDIRIM** tarafından hazırlanan “**Yoğurt, Probiyotik Yoğurt ve Kefir Tüketiminin Hipertansiyon Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Gıda Mühendisliği** Anabilim Dalı 'nda **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

25.05.2016

JÜRİ:

Danışman: Prof. Dr. Ahmed KAYACIER

Üye : Prof. Dr. Osman SAĞDIÇ

Üye : Prof. Dr. Mehmet HAYTA

Üye : Doç. Dr. Hasan YALÇIN

Üye : Doç. Dr. İsmet ÖZTÜRK

(Handwritten signatures of the jury members)

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun 30/06/2016 tarih ve 2016/28-41 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

30/06/2016
(Handwritten signature of Prof. Dr. Mehmet Akkurt)
Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Mehmet Akkurt

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Ahmed KAYACIER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımlarından dolayı değerli ağabeyim Prof.Dr. Sadettin YILDIRIM; hocalarım Sayın Prof. Dr Osman SAĞDIÇ, Prof. Dr. Hasan YETİM, Prof. Dr. Mehmet HAYTA; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinden Sayın Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mehmet KAYRAK, Biyokimya ABD Bölüm Başkanı Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'e; tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Biyokimya ABD. Öğt. Gör. Cemile TOPÇU'ya, Kardiyoloji polikliniği doktorları ve hemşirelerine, değerli diyetisyen arkadaşlarıma ; desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Elif YILDIRIM

Kayseri, Mayıs 2016

YOĞURT, PROBİYOTİK YOĞURT VE KEFİR TÜKETİMİNİN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Elif YILDIRIM

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Doktora Tezi, Mayıs 2016

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmed KAYACIER

ÖZET

Hipertansiyon , koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve felç dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür. Prehipertansiyon veya ılımlı yüksek kan basıncının hipertansiyona yol açabileceği, kronik hastalık ve ölüm riskini artırabileceği bildirilmektedir. İlaç tedavisi çoğu hipertansif hastalar için gerekli olmasına rağmen, sağlıklı bir diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri (fiziksel aktivite, normal vücut ağırlığını koruma, sigarayı bırakma) kan basıncını (KB) istenilen seviyeye indirmek için bazı insanlarda yeterli olabilmektedir.

Bu çalışma fermente süt ürünleri olan yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirin prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde KB, bazı biyokimya parametreleri ve lipidlerin plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisini araştırmak için yapılmıştır. Prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyon hastaları arasında fermente süt ürünleri tüketimini gönüllü olarak kabul edenler üç gruba ayrılarak takip edilmiştir. Toplam 75 kişi ile tamamlanan çalışmada bireylerin antropometrik ve KB ölçümleri gerçekleştirilmiş ve fermente süt ürünü tüketmenin bu parametrelere etkisi istatistiksel yöntemlerle belirlenmiştir.

Ofis sistolik kan basıncı (SKB) değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kefir grubunda (-10 mmHg) ve probiyotik yoğurt grubunda (-7,2 mmHg) görülmüştür. Benzer şekilde kefir grubunda (-5,6 mmHg) ve probiyotik yoğurt grubunda (-4,6 mmHg) ofis diyastolik kan basıncı (DKB) değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Ofis SKB değerleri bakımından kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılık; kontrol ($\bar{x}$ =136,40 mmHg) ve kefir grubu ($\bar{x}$ =126,60 mmHg) ile probiyotik yoğurt ($\bar{x}$ =133,80 mmHg) ve kefir grupları ($\bar{x}$ =126,60 mmHg) arasında olup anlamlı bulunmuştur. 24

saat ayaktan KB izlemine göre; toplam ortalama sistol değerlerinde başlangıç değerlerine göre kefir grubunda (-3,9 mmHg) düşme olmuştur. Toplam ortalama diyastol değerlerinde başlangıç değerlerine göre kefir grubunda (-3,12 mmHg) ve kontrol grubunda (-3,4 mmHg) düşme olmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kolesterol ve trigliserit değerleri bakımından probiyotik yoğurt grubunda (ortalama sırasıyla -15mg/dl ve -32,9 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yoğurt, probiyotik yoğurt, kefir, fermente süt ürünleri, hipertansiyon.

THE EFFECT OF YOGURT, PROBIOTIC YOGURT AND KEFIR CONSUMPTION ON HYPERTENSION

Elif YILDIRIM

Erciyes University, Institute of Science and Technology

PhD Thesis, May, 2016

Supervisor: Prof. Dr. Ahmed KAYACIER

ABSTRACT

Hypertension is a known risk factor for cardiovascular diseases including coronary heart disease, peripheral artery disease and stroke. It is reported that prehypertension or moderately high blood pressure can lead to hypertension and may increase the risk of chronic diseases and death. Although drug treatment is necessary for most hypertensive patients, a healthy diet and lifestyle changes (physical activity, maintaining normal body weight, cessation of smoking) may be sufficient to decrease the blood pressure to the desired level for some people.

This study was conducted to determine the effects of certain fermented dairy products, namely; yogurt, probiotic yogurt and kefir on blood pressure, some biochemical parameters and lipids. Among the prehypertension or phase-1 hypertension patients, individuals voluntarily accepting to consume fermented dairy products were selected, divided into three groups and followed during the course of study. The study was completed with the total of 75 individuals and antropometric variables, blood pressure and blood lipid measurements were conducted on the volunteers and the effects of fermented dairy product consumption on those parameters were assessed using statsitital methods.

A significant decrease (-10 mmHg) was observed in office SBP value for the kefir treatments. The decrease (-7,2 mmHg) in office SBP for the treatment of probiotic yogurt was also statistically significant. Similarly, office DBP values decreased for both the kefir and the probiotic treatments. These decreases were -5.6 mmHg and -4.6 mmHg for kefir and probiotic yogurt treatments respectively and were significant .

The mean office SBP values were 136.4, 126.6, and 133.8 mmHg for the control, the kefir, and the probiotic yogurt treatments, respectively. The differences in mean office

SBP values between the control and the kefir treatments and between probiotic and kefir treatments were significant.

Total mean systolic value based on 24- hour ambulatory blood pressure monitoring have decreased for the kefir treatment. This decrease was -3.9 mmHg and was statistically significant. Total mean diastolic value have decreased for the kefir group (-3.12 mmHg) and the control group (-3.4 mmHg) and this reduction was statistically significant. It was also observed that there was a significant decrease (-15 mg/dl) in the mean cholesterol values for the probiotic treatment. A significant decrease (-32.9 mg/dl) was also observed in the mean triglyceride value for the probiotic treatment.

Keywords: Yogurt, probiotic yogurt, kefir, fermented dairy products, hypertension.

İÇİNDEKİLER

YOĞURT, PROBİYOTİK YOĞURT VE KEFİR TÜKETİMİNİN HİPERTANSİYON ÜZERİNE EKİSİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL ONAY	iii
ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMA ve SİMGELER	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİL ve RESİMLER LİSTESİ	xv
EKLER LİSTESİ	xv
 GİRİŞ	 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1.Hipertansiyon	3
1.1.1.Tanım.....	3
1.1.2. Epidemiyoloji.....	3
1.1.3. Hipertansiyonun patofizyolojisi	4
1.1.4. Hipertansiyonun sınıflandırılması	4
1.1.5. KB düzenlenmesi, ACE ve ACE inhibisyonu	5
1.2. Hipertansiyon tedavisinde diyet	6
1.3. Fermente süt ürünleri ve sağlık faydaları.....	9

1.3.1. Probiyotikler	10
1.3.1.1. Probiyotik gıdalar ve sağlık faydaları	10
1.3.2. Yoğurt.....	13
1.3.2.1. Yoğurdun besinsel ve sağlık faydaları	14
1.3.3. Kefir	17
1.3.3.1. Kefirin besinsel ve sağlık faydaları	18
1.4. Peptitler	21
1.4.1. Peptitlerin etki mekanizması	23
1.5. Süt ürünlerinde biyoaktif peptitler	24
1.6. Biyoaktif peptidlerin ticari uygulamaları	26
1.7. Peptidlerin KB düşürücü özellikleri üzerine yapılan çalışmalar.....	27
1.7.1. Hayvan çalışmaları.....	27
1.7.2. Klinik çalışmalar	31
1.7.2.1. Süt türevi peptitlerin KB'ye etkileri ve etnik köken	38

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Yöntem	43
2.1.1. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri	43
2.1.2. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri	44
2.1.3. Çalışmada yapılan uygulamalar	44
2.2. Ölçümler.....	46
2.2.1. Antropometrik ölçümler	46
2.2.2. KB ölçümleri	46
2.2.3. Ayaktan KB izlemi	48
2.2.4. Ayaktan KB ölçümünün avantaj ve dezavantajları	48
2.3. Materyal.....	50
2.3.1. Test ve kontrol ürünleri	50
2.3.2. Kan numuneleri	50

2.4. Etik Koşullara Uyum	51
2.5. İstatistiksel Yöntem.....	51

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Ofis (SKB ve DKB) ve 24 saatlik KB ölçümleri	53
3.2. Antropometrik ölçümler.....	57
3.3. Kan Değerleri	59
3.4. Yan etki değerlendirmesi.....	61
3.5. Genel Değerlendirme	61

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

4.1. Ofis SKB ve DKB	64
4.2. 24 Saatlik KB ölçümleri.....	64
4.3. DASH diyeti	72
4.4. Antropometrik özellikler	73
4.5. Kan değerleri	75
4.6. Yan etki	78

5. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

KAYNAKLAR	84
EKLER.....	106
ÖZGEÇMİŞ.....	114

KISALTMA ve SİMGELER

ABPM	: Ayaktan Kan Basıncı İzlemi (Ambulatuvar Blood Pressure Monitoring)
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin converting enzyme)
ACE-I	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Angiotensin converting enzyme-ACE- Inhibitor)
ANG	: Anjiyotensin
AngN	: Anjiyotensinojen
Anti HT	: Antihipertansif
DASH	: Hipertansiyonun Durdurulmasında Diyet Yaklaşımları (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
DKB	: Diyastolik kan basıncı
EFSA	: (European Food Safety Authority) Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ESH-ESC	: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu-Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology)
FOS	: Fruktu oligo sakkaritler
g	: gram
GABA	: g-amino bütirik asit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein)
HT	: Hipertansiyon
İPP	: İzolöysin, Prolin, Prolin
JNC	: Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee)
K	: Potasyum
KB	: Kan basıncı
Kob	: koloni oluşturan birim
LAB	: Laktik asit bakterileri
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)
LPP	: Löysin, Prolin, Prolin
mm	: milimetre

MAP	: Ortalama arter basıncı
Na	: Sodyum
NDA	: (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) Beslenme ve Alerjiler Paneli
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistemi
SHR	: Spontan hipertansif rat
SKB	: Sistolik kan basıncı
VKİ/BMI	: Beden(Vücut) Kütle İndeksi/Body Mass Index
VPP	: Valin, Prolin, Prolin
WHO/ISH	: Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization / International Society of Hypertension)
WKY	: Wistar-Kyoto

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. JNC 7 bildirisine göre KB'nin sınıflandırılması.....	4
Tablo 1.2. ESH-ESC 2007 hipertansiyon kılavuzuna göre KB düzeylerinin (mmHg) sınıflandırılması].....	5
Tablo 1.3. Fermente süt ürünlerinde oluşan biyoaktif peptitlere örnekler	26
Tablo 1.4. Enzimatik hidroliz ve fermentasyon ile süt proteinlerinden elde edilen peptitlerin spontan hipertansif ratlarda antihipertansif aktivitesi	29
Tablo 1.5. Fermente süt ürünlerinin antihipertansif etkileri üzerine yapılan insan çalışmaları.....	40
Tablo 3.1. Bireylerin başlangıçtaki klinik özellikleri.....	52
Tablo 3.2. Kontrol grubuna ilişkin uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları.....	53
Tablo 3.3. Kefir verilen gruba ilişkin uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları.....	54
Tablo 3.4. Probiyotik yoğurt verilen gruba ilişkin uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları.....	55
Tablo 3.5. Kontrol ve deney grupları arasındaki ofis KB ölçüm sonuçları	56
Tablo 3.6. Kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıklara ilişkin analiz	56
Tablo 3.7. Bireylerin dipper durumları	57
Tablo 3.8. Kontrol ve deney gruplarındaki bireylerin antropometrik ölçümleri.....	58
Tablo 3.9. Kontrol ve deney gruplarının kan değerleri arasındaki farklılıklara ilişkin analiz.....	60

ŞEKİL ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1.1. RAS'ta ACE ve ACE inhibitörünün etkisi.	6
Resim 2.1.a. Civalı sfigmomanometre parçaları	47
Resim 2.1.b. Civalı sfigmomanometrenin takılışı	47
Resim 2.2. Ofis KB için ölçüm yaptığımız civalı sfigmomanometre	47
Resim 2.3: Holter cihazının parçaları.	49
Resim 2.4: Çalışma için kullandığımız holter cihazı ve holter cihazının takılışı.....	49

EKLER LİSTESİ

Ek 1. Hastalara uygulanan diyet listesi	106
Ek 2. Holter cihazından elde edilen veriler	110
Ek 3. Etik kurul kararı	111
Ek 4. Asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	112

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) çoğu ülkede yetişkin nüfusun yaklaşık %30'unu etkilemektedir [1]. Hipertansiyon, yüksek prevalans ve ciddi sonuçlarından dolayı, dünya çapında önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır [2]. Sadece hipertansiyon değil, aynı zamanda prehipertansiyon [sistolik kan basıncı (SKB) 130-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) 85-89 mmHg], kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür [3,4,5]. Hipertansiyon her yıl dünya genelinde toplam ölümlerin %13'ünü oluşturan 7,1 milyon ölüme neden olmaktadır [6].

Yapılan bir meta analizde SKB'de 10 mmHg ve DKB'de 5 mmHg'lık bir düşüşün uzun sürede inme nedeniyle ölüm riskinde yaklaşık %40 ve iskemik kalp hastalığı ve diğer vasküler sebeplerden dolayı ölüm riskinde yaklaşık %30 daha düşük bir risk ile ilişkili olacağı tahmin edilmektedir [7]. DKB'nin uzun süreli olarak 5, 7,5, 10 mmHg olarak azalması inmede sırasıyla en az %34, %46 ve %56 oranında bir azalma ve kalp-damar hastalığında %21, %29 ve %37 oranında bir azalma sağlayabilmektedir [2, 8]. DKB'de yaklaşık 2mmHg gibi çok az bir azalma inme riskinde %14 ve koroner kalp hastalığında %6 oranında bir azalma sağlayacağı bildirilmiştir [9]. SKB'deki her 2 mmHg'lık düşme ile iskemik kalp hastalığından ölüm riskinde %7, inmeden kaynaklı ölüm riskinde %10 azalma görülmüştür [7].

Ülkemizde hipertansiyon oldukça yaygın bir sorundur. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) verilerine göre yetişkin nüfusun %31,8'inde hipertansiyon vardır. Hipertansiyon kontrol oranı, tüm hipertansiflerde %8,1'dir [10]. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri önerilmediği veya gerçekleştirilmediği durumlarda uygun antihipertansif ilaçlar ya da ilaç birleşimleriyle bile yeterli KB kontrolü sağlanamayabilir [11].

Farmakolojik tedavinin yanı sıra beslenme faktörü hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Doymuş yağ ve sodyumu azaltmak potasyum,

kalsiyum ve çözünür posayı artırmak gibi diyet uygulamaları KB üzerinde olumlu etkiye sahiptir [12].

Farmakolojik tedavinin yan etkilerinden dolayı birçok insan hipertansiyonu kontrol etmek için diyet yapmakta ve sigarayı bırakma, fiziksel aktiviteyi artırma, fazla kiloları verme gibi yaşam şeklini değiştirme yoluna gitmektedir [12,13].

Süt ve süt ürünleri geleneksel olarak insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir. Süt ve ürünleri iyi bir protein kaynağıdır. Sütte esansiyel aminoasitler, özellikle kalsiyum, magnezyum, çinko gibi mineraller ile A ve B₁₂ vitamini gibi vücutta önemli fonksiyonlara sahip besin öğeleri bulunmaktadır [12].

Süt proteini sütün fermentasyonu veya enzimatik olarak işlenmesi ya da sindirim sisteminde sindirimi sırasında küçük peptit parçalarına bölünmektedir [5]. Bu peptitler antihipertansif, antimikrobiyal, immün sistem düzenleyici gibi etkiler göstermektedir [12]. Çeşitli randomize çalışmalar ve meta-analizler süt proteinlerinden türetilen bazı peptitlerin anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe ederek ve diğer az bilinen mekanizmalarla KB'yi düşürdüğünü göstermiştir [13,14-16].

Hayvanlar ya da insan gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda yoğurt gibi fermente ürünlerinin antihipertansif etkisinin olduğu bildirilmiştir [17, 18, 19]. Bunun yanı sıra üzerinde çalışılan peptitlerin akut hipotansif etki göstermediğini düşündüren normotansiflerin KB üzerinde az ya da hiç etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir [18].

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üstü, hiçbir antihipertansif ilaç kullanmayan, kronik rahatsızlığı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma boyunca tüm hastaların DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, Hipertansiyonun Durdurulmasında Diyet Yaklaşımları) diyetine uymaları sağlanmıştır. Bu hastalar üç gruba ayrılmış bir grup kefir, bir grup probiyotik yoğurt bir grup ise ev yapımı veya ticari olarak temin edilebilen yoğurt tüketmişlerdir. Bu çalışma prehipertansiyon ve evre-1 hipertansif hastalarda, ofis SKB ve DKB, holter verileri, ağırlık, boy, beden kütle indeksi, bel çevresi, lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler için fermente süt ürünleri olarak yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirin muhtemel etkisini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1.Hipertansiyon

1.1.1.Tanım

Hipertansiyon takip ve tedavi edilmediğinde hastada çeşitli organ sistemlerinde hasar oluşturan morbidite ve mortalite riskinde artışa sebep olan KB düzeyidir. Hipertansif bireylerin yaklaşık %92-95'inde altta yatan net bir neden gösterilemeyip bu duruma “esansiyel (idiyopatik) hipertansiyon” denmektedir [20, 21]. Kalıcı olarak tedavi şansı bulunan bazı hastalıklar ya da başka özel durumlarda bir belirti ya da bulgu olarak ortaya çıkan hipertansiyona sekonder hipertansiyon denir [20].

1.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde çok sayıda ölüm ve hastalıkla sonuçlanan ciddi bir problemdir ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir [21]. ABD’de 28-68 yaşları arasında erişkin nüfusun %42’sinde hipertansiyon vardır. Bu ülkedeki hastaların %70’i hastalıklarının farkında olmalarına rağmen, ancak %34’ünde hipertansiyon kontrol altındadır [11].

Türkiye, hipertansiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerdendir. 2003 yılında yapılan ve ülkemizin tüm bölgelerini kapsayan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması’nda, erişkin her 3 kişiden 1’inde hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. 4000’den fazla kişide yapılan çalışmada 18 yaş üstü yetişkin nüfusun %31,8’inde hipertansiyon saptanırken, bu denli yüksek prevalansın aksine hipertansiflerin sadece %40,7’si hipertansiyonun farkındadır. Tedavi alma (antihipertansif ilaç kullanma) oranları %31,1 olup oldukça düşüktür. Hipertansiyon kontrol oranı, tüm hipertansiflerde %8,1; antihipertansif tedavi alanlarda ise %20,7’dir [10].

Hipertansiyonun, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık ve dinamik bir etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir [21, 22]. Hipertansiyonun gelişiminde çevresel faktörler genetik faktörlerden daha önemli görünmektedir. Yaşlı ve obez bireylerde hipertansiyon prevalansı daha yüksektir. Hipertansiyon ve vücut kütle indeksi (vücut ağırlığı/boy²) arasındaki pozitif ilişki çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir [20, 21].

1.1.3. Hipertansiyonun patofizyolojisi

Esansiyel hipertansiyon genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık, multifaktöriyel bir hastalıktır [21]. Esansiyel hipertansiyonluların pek çoğunda özel bir neden yoktur. Yüksek KB, artmış kalp debisi ve/veya artmış periferik dirence bağlı olarak ortaya çıktığına göre, bu iki parametreyi etkileyen bir veya daha fazla faktördeki bozukluklar KB yükselmesine neden olmaktadır. Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) hipertansiyon oluşumunda katkıda bulunabileceği bilinmektedir. Hipertansiyon otonom sinir sistemi, sodyum, dolaşımdaki sıvı hacmi ve Ras arasındaki etkileşim ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Burada çeşitli faktörler nedeniyle bozulan normal endotel fonksiyonunun da önemli bir katkısı olduğu sanılmaktadır [20].

1.1.4. Hipertansiyonun sınıflandırılması

Tablo 1.1’de Amerika Birleşik Devletlerinde Birleşik Ulusal Komite (Joint national Committee: JNC) tarafından hazırlanan JNC VII klavuzuna göre 18 yaş ve üstü bireyler için, KB sınıflandırması yer almaktadır [11]. Kişinin SKB ve DKB değerlerinin farklı evrelere uyması halinde yüksek olan evre kabul edilmektedir [20].

Tablo 1.1. JNC 7 bildirisine göre KB’nin sınıflandırılması [11]

KB SINIFLAMA	SİSTOLİK KB (mmHg)	DİYASTOLİK KB (mmHg)
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 hipertansiyon	>160	veya ≥100

Tablo 1.2’de Avrupa Hipertansiyon Topluluğu-Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension- European Society of Cardiology: ESH-ESC) 2007 arteriyel hipertansiyonun yönetimi kılavuzuna göre KB düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması verilmiştir [23].

Tablo 1.2. ESH-ESC 2007 hipertansiyon kılavuzuna göre KB düzeylerinin (mmHg) sınıflandırılması [23]

KB SINIFLAMA	SİSTOLİK KB (mmHg)		DİYASTOLİK KB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT (hafif)	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT (orta)	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT (şiddetli)	≥ 180	veya	≥ 110
İzole Sistolik HT	≥ 140	ve	<90

Bu kılavuzlara göre SKB veya DKB değerlerinin $\geq 140/90$ mmHg olması hipertansif durum olarak değerlendirilmektedir [21]. 24 saatlik KB takibi değerleri için ortalama 125-130/80 mmHg, gündüz 130-135/85 mmHg, gece 120/70 mmHg eşik değerleri kullanılmaktadır [20].

Birleşik Ulusal Komitenin 7. Raporunda yayınlanan kılavuzda [11] daha önceki kılavuzlardan [5] belirgin olarak farklılık gösteren ikinci bir hipertansiyon tanımlamasına yer verilmiştir. Farklılıklardan bir tanesi daha önce “normal” ya da “yüksek normal” olarak tanımlanan KB değerlerini kapsayan tek bir kategorinin oluşturulmasıdır. Bu kategori prehipertansiyon olarak adlandırılır ve farmakolojik olmayan tedavi için spesifik endikasyonu vardır [21].

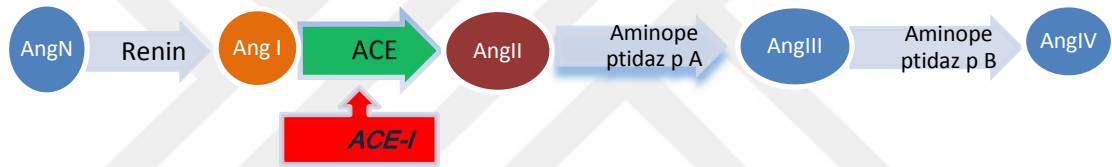
1.1.5. KB düzenlenmesi, ACE ve ACE inhibisyonu

KB farklı bir dizi biyokimyasal yolların etkileşimi ile kontrol edilir. Tipik olarak, KB’nin düzenlenmesi ACE’nin dahil olduğu renin-anjiyotensin sistemi ile ilişkilendirilmiştir [24, 25].

ACE, renin-anjiyotensin sisteminin bir parçası olup KB’nin düzenlenmesinde önemli bir role sahip [12], anahtar enzimlerden biridir [26]. RAS KB, sıvı ve elektrolit dengesini

düzenler. Renin kallikrein faaliyeti ile inaktif ön madde (prekürsör) pro-reninden oluşturulan bir asit proteinazdır [27]. Renin, tuz tüketildiği zaman veya aldosteron ile β 2-reseptörlerinin uyarılması ile serbest bırakılır. RAS'ta, renin plazma anjiyotensinojeni (AngN) hidrolize eder, böylece inaktif anjiyotensin I (ANGI) salınır. ACE ile anjiyotensin I kuvvetli bir damar daraltıcı özellikte olan anjiyotensin II'ye (ANGII) dönüştürülür [24]. Anjiyotensin II damar büzülmesine neden olur, aldosteron salınımını uyarır ve böylece sodyum konsantrasyonu ve KB artar [12, 14, 28].

Diğer taraftan, ACE aynı zamanda damar genişletici bradikininin etkisiz hale getirerek KB yüksekliğine katkıda bulunur. Bu nedenle RAS'da esas olarak ACE tarafından etkilenen, hem anjiyotensin II hem de bradikinin seviyesi KB'nin düzenlenmesini sağlar [29].



Şekil 1.1. RAS'ta ACE ve ACE inhibitörünün etkisi.

ACE inhibisyonu KB kontrolü için önemli bir klinik hedeftir ve böylece ACE inhibitörleri anjiyotensin-II üretimini azaltarak ve bradikininin yıkımını inhibe ederek KB'yi düşürebilmektedir [29].

1.2. Hipertansiyon tedavisinde diyet

Tedavi alan hipertansif hastaların sadece %25-40'ının hedef KB değerlerine ulaştığı tahmin edilmektedir. Hipertansif hastaların en az %50'sinin kendi başlarına tedavilerini değiştirdiği ya da kestiği bilinmektedir. Bütün bunlar göz önüne alındığında, hipertansiyon tedavisinde etkili, kalıcı ve de daha az maliyetli yöntemler olarak ilaç dışı tedaviler, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ön plana çıkmaktadır [20]. KB üzerinde birçok diyetel faktörün etkisi olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır. Tüm kılavuzlarda, yaşam tarzı değişiklikleri, KB düşürücü tedavide ilk yaklaşım olarak vurgulanmaktadır [21].

KB'nin düşmesinde rol oynadığı gösterilen başlıca yaşam tarzı değişiklikleri arasında azaltılmış tuz tüketimi ve sodyum alımının kontrolü, normal vücut ağırlığının korunması, düzenli aerobik egzersiz, alkol tüketiminin sınırlandırılması (alkol kullananlar için), sigaranın bırakılması ve sağlıklı bir diyet sayılabilir. DASH, KB'yi düşürmek için kullanılabilecek etkili stratejilerdendir [21, 30].

DASH diyeti; enerji alımı sınırlandırılmış, potasyum, kalsiyum ve magnezyumdan zengin sebze ve meyve tüketiminin artırılıp doymuş yağ, toplam yağ ve kolesterolün kısıtlandığı, düşük yağ içerikli süt ürünlerini içeren bir diyettir. DASH diyeti bütün tahılları, bakliyat, kümes hayvan etlerini, balık ve kabuklu yemişleri içeren doymuş ve toplam yağlar, kırmızı et ve şekerlerin azaltılmasını öngören bir diyettir [21, 31]. Yapılan çalışmalarda DASH diyeti KB'yi anlamlı bir şekilde düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu diyetle SKB'de 5,5 mmHg ve DKB'de ise 3,0 mmHg azalma sağlanabilmiştir.

Doymuş yağlar KB'yi artırırken, doymamış yağların azalttığı öne sürülmüştür. Yüksek bir çoklu doymamış yağ/doymuş yağ oranının ve tekli doymamış yağların KB'yi düşürdüğü ileri sürülmüştür. Ancak bütün bunlar yeterince kanıtlanamamıştır. Omega-3 yağ asidinin tüketiminin KB üzerinde olumlu etkileri vardır. Omega-3 yağ asitlerinin çok yüksek miktarda tüketilmesi KB'yi düşürmektedir ancak bu dozlar (≥ 3 g/gün tablet şeklinde) yan etkilere neden olacak düzeydedir. Kolesterol için ortaya konulan kanıtlar sınırlı sayıda ya da çelişkilidir.

Karbonhidratlar ve lifli gıda tüketiminin KB'yi düşürüp düşürmediği henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Özellikle bitki proteini olmak üzere artmış protein alımının da KB üzerinde olumlu etkileri vardır [21]. Bazı epidemiyolojik çalışmalar ile İki kesitsel çalışma (Honolulu Kalp Program çalışması ve Intersalt çalışması) protein alımı ve KB arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek protein alımı ve KB arasında bu ters ilişki görülmemiştir. Müdahale çalışmalarının bazılarının sonuçları, yüksek diyet protein alımının düşük hipertansiyon insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, diğer bazı müdahale çalışmalarında KB üzerinde protein alım seviyesinin önemli bir etkisi gözlenmemiştir [32].

Diyetle alınan sodyumun kısıtlanmasının KB üzerindeki etkisinin ortaya konulduğu çalışmalarda hipertansif ve normotansif bireylerde yapılan meta analiz sonuçlarına göre SKB ve DKB’de ortalama azalış sırasıyla 3,9-5,9 mmHg/1,9-3,8 mmHg olarak tespit edilmiştir [21]. Orta düzeyde sodyum kısıtlamasına gidilerek, SKB ve DKB’de ortalama 5 mmHg ve 2 mmHg azalma sağlanabilir. Tuz (NaCl) kısıtlamasına yanıt hastadan hastaya farklı olabilmektedir. İNTERSALT çalışmasında diyetle alınan tuz ve KB arasında açık bir ilişki olduğu ve daha az tuz tüketenlerde ilerleyen yaş ile birlikte KB düzeyinde daha az artma olduğu öne sürülmüştür [20]. Bu çalışmaya göre günde 100 mmol’den daha fazla sodyum alımı 3-6 mmHg daha yüksek SKB ve 3 mmHg daha yüksek DKB ile ilişkili bulunmuştur [21]. KB üzerindeki bağımsız etkisinin yanında sodyum kısıtlaması bazı tansiyon ilaçlarının etkinliğini artırırken diüretik ve potasyum desteği ihtiyacını da kalıcı olarak azaltabilmektedir. Çok sıkı kurallar koymadan günlük tuz tüketimi, 10 g’dan 6 g’a düşürülebilir (6 g NaCl = 2,4 g Na=100 mmol Na). Diyetle alınan sodyumun azaltılması hipertansiyonun görülme sıklığını azaltmakla birlikte etkisinin kilo verme ile sağlanan etkiden daha az olduğu bildirilmektedir [20].

Meyve ve sebzelerden zengin diyetle beslenen, normotansif 690 kişinin katıldığı kontrollü bir çalışmada, KB’de anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda potasyum takviyelerinin SKB ve DKB’yi ortalama 3,1 mmHg/2,0 mmHg azalttığı gösterilmiştir [20]. İNTERSALT çalışmasında 50 mmol/gün yüksek potasyum alımının SKB ve DKB’de 3,36 mmHg/1,87 mmHg’lık azalma sağladığı tespit edilmiştir.

HT’nin korunma ve tedavisinde, kalsiyum ve magnezyum ile ilgili sınırlı sayıda kanıt mevcuttur [21]. Süt ve süt ürünlerindeki kalsiyum genellikle KB kontrolüne katkıda bulunmasına rağmen, süt ürünleri ve hipertansiyon arasındaki ilişki kalsiyum alımı için ayarlandıktan sonra önemli ölçüde değişmemiştir [14].

Yaşam biçimi değişiklikleri arasında etkisi en belirgin olanı, fazla kilolu (Beden kütle indeksi: BKİ= 25-30) ya da obez (BKİ > 30) hipertansif hastalara kilo verdirmektir; sadece 4-5 kilo vermekle bile SKB ve DKB’de 10 mmHg/5 mmHg civarında azalma olmaktadır. Başka bir çalışmada obez hastalarda 10 kg ağırlık kaybı SKB’de 6 mmHg ve DKB’de 5,5 mmHg düşmeye neden olmaktadır [20]. Yine ortalama 5,1 kg kilo kaybı

için SKB ve DKB’de sırasıyla -4,4 mmHg/-3,57 mmHg’lık bir azalma olmuştur. Daha fazla kilo kaybı daha fazla KB düşüşü ile ilişkili bulunmuştur.

Fiziksel aktivite ve egzersiz yapılmasında sakınca yoksa tüm hipertansif hastalara fiziksel aktivitelerini artırmaları önerilmektedir [21]. İleri hipertansif hastalarda haftanın 5 günü en az 30 dakika aerobik egzersiz önerilmektedir. Hipertansiyonlu hastalarda düzenli egzersiz yapılması halinde, SKB ve DKB’de 5 mmHg/2 mmHg’ya varan düşüşler görülebilmektedir. Çalışmalar sağlıklı yaşam için hayat tarzına uyulanmış egzersiz programlarının günlük fiziksel aktiviteye eklenmesinin, vücut ağırlığı gibi riskleri kontrol etmekte ve uzun süreli kalp damar hastalığını iyileştirmekte etkili olduğunu ortaya koymuştur [20].

Yaşam tarzı değişikliklerinde diyetle fonksiyonel gıda olarak fermente sütlerin ilave edilmesi dikkat çekmektedir. Epidemiyolojik araştırmalarda, günlük olarak süt ürünlerinin fazla alımının düşük KB ile ilişkili antihipertansif etkisine dair kanıtlar bulunmaktadır [4]. Süt ve ürünlerinde mineraller, vitaminler ve proteinler (peptitler) ya da hepsinin kombinasyonu muhtemelen KB’de faydalı etkilere sahip olabilmektedir [33, 34]. Biyolojik olarak aktif peptitlere sahip fermente süt ürünlerinin bu olumlu sağlık etkisinden sorumlu olduğu bildirilmektedir [14, 35].

1.3. Fermente süt ürünleri ve sağlık faydaları

Yoğurt ve fermente edilmiş ekşi süt gibi fermente ürünler gıda olarak dünya genelinde yüzyıllardır tüketilmektedir. Fermente süt, sütün uygun mikroorganizmalarla fermente edilerek pH’nın düşmesi ile oluşan bir üründür. Fermentasyon için yaygın olarak kullanılan mikroorganizmalar *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus kefir*’dir [36, 37].

Süt ürünlerinin sağlık yönünden faydası sütte ve sütün probiyotik mikroorganizmaların faaliyeti sonucu oluşan fermente süt ürünlerinden açığa çıkan biyolojik aktif bileşenlerin etkisi ile olmaktadır. Süt içinde protein, yağ, karbonhidrat, vitaminler gibi besleyici özelliğinden başka birçok biyolojik aktif bileşen bulunmaktadır. Bunlar arasında immünoglobulinler, makrofaj, nötrofil, lenfositler gibi immün sistem bileşenleri, lizozim, laktoperoksidaz gibi enzimler, peptitler, oligosakkaritler, yağ asitlerinin de içinde olduğu organik asitler, hormonlar ve büyüme faktörleri sayılabilir.

Biyolojik aktif peptitler sindirim, kardiyovasküler, bağışıklık ve sinir sistemi gibi farklı vücut fonksiyonlarını düzenleyerek tüketici sağlığının korunmasına katkıda bulunurlar [36]. Bu peptitlerin yoğurt, ekşi süt, kefir gibi fermente sütlerde oluşumu rapor edilmiş ve bazılarının sağlık faydaları gösterilmiştir [38]. Sütün fermentasyonu esnasında süt bakterilerinin proteolitik aktivitesi ile kazokinler, laktokinler gibi hipotansif peptitler oluşmaktadır [39].

1.3.1. Probiyotikler

Probiyotikler genel olarak insanlar üzerinde faydalı etkileri olan mikrobiyal gıda bileşenleri olarak tanımlanabilir [40]. 2002 yılında Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization: FAO)/Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) uzmanlarınca probiyotikler “gıdanın bir parçası olarak yeterli sayıda tüketildiğinde konakçının sağlığı üzerinde olumlu etkide bulunan canlı mikroorganizma” olarak tanımlanmıştır [41, 42, 43]. Marteau [44], 2002 yılında probiyotiği “Kişinin sağlığı ve iyiliği üzerine etkili mikroorganizma kültürü veya mikroorganizma komponentleri” olarak tanımlamıştır. Ona göre belirli özelliklere sahip bakteri canlı ya da cansız probiyotik özelliklere sahiptir.

Günümüzde kullanılan probiyotik bakteriler normal insan bağırsak florasında bulunan bakterilerdendir. Farklı probiyotikler çeşitli durumlardan muzdarip çok sayıdaki çocuk ve yetişkinlere kontrollü şartlar altında verilmiş ve risklerinin olmadığı ispatlanmıştır. Ancak tıbbi literatürde periyodik olarak rapor edilen sepsis durumunda endişeler devam etmektedir [41, 44].

1.3.1.1. Probiyotik gıdalar ve sağlık faydaları

Probiyotikler yoğurt, fermente sütler ve diğer fermente gıdalar içinde doğal olarak bulunurlar [40]. Probiyotikler başta yoğurt olmak üzere, ekşi krema, yayık altı, süttozu, tatlılar, meyve suyu, dondurma, bebek sütü veya maması, tereyağı, mayonez, et ve yulaf kaynaklı birçok ürünlere katılmaktadır [42, 45].

Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus ve *Streptococcus thermophilus* kültürü ile yapılan normal yoğurtta milyonlarca canlı bakteri (1 gramında bakteri $>10^7$ – 10^8) bulunmaktadır. Normal yoğurt bakterileri mide asidine, safraya, pankreas enzimlerine, incebağırsaktaki lizozime dayanıksız olduklarından canlı olarak kalamazlar ve

bağırsaklarda geçici de olsa kolonize olmaları zordur. Bu nedenle gerçek probiyotik bakteri olarak kabul edilmezler.

Bazı bifidobakter türleri ya da suşları mide asidine, safraya ve pankreas enzimlerine karşı dirençli olduklarından (*Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* DN- 173010, *Bifidobacterium longum*) probiyotik özellikleri üstündür. *B. lactis* DN-173010 (*Bifidus actiregularis*) fermente süt ürünleriyle birlikte alındığı zaman sindirim kanalında yüksek oranda canlı kalabilmektedirler. Yoğurt kültürüne (*L. delburueckii subsp. bulgaricus*, *S. thermophilus*) *B. lactis* DN-173010 (10^8 kob/gram) ilavesi ile elde edilen yoğurttaki ya da fermente süt ürünlerindeki *Bifidobacterium animalis* DN-173010 midede en az 90 dakika canlı kalabilmektedir. Ayrıca gastrointestinal kanal boyunca da canlılığını koruyabilmekte ve gaitada yüksek ($>10^8$ kob/g) miktarda saptanmaktadır [44].

Günümüzde sayıları giderek artan bilimsel araştırmalar canlı mikroorganizmaların bazı hastalıkların tedavisinde hatta önlenmesinde kullanılabileceğine işaret etmektedir [8].

Üç ayrı klinik çalışma, *B. lactis* DN-173010 ihtiva eden fermente süt (test) ve *L. delburueckii subsp. bulgaricus* ve *S. thermophilus* içeren yoğurt ile karşılaştırıldığında 15 gün boyunca günlük tüketimleri sonunda test ürününün gastrointestinal geçişi iyileştirdiğini göstermiştir. Bir başka çalışmada, bu ürünün yaşam kalitesi ve irritabil bağırsak sendromunun semptomları üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir. Kabızlığı baskın olan irritabil bağırsak sendromlu 267 hastada, bu ürünün 6 hafta boyunca günlük tüketiminin şişkinliği azalttığı, sindirim konforunu ve dışkılama sıklığı düşük bireylerde dışkı sıklığını artırdığı gözlenmiştir. *B. lactis* DN-173010 içeren fermente süt üzerinde yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı bireylerde bağırsak transit zamanının kısaldığını göstermiştir. Kabızlığı olan 135 erişkin kadında *B. lactis* DN-173010 ve yoğurt suşları (BIO®) içeren fermente sütün tüketiminin ardından, dışkılama sıklığı 2 hafta sonra belirgin olarak arttığı, dışkılama durumu ve dışkı kıvamının önemli ölçüde geliştiği tespit edilmiştir [46]. Kabızlık yakınması olan bireylerin fekal florasında Bifidobakteriler, *Bacteroides* ve *Clostridium*'lar azalmıştır. Bu nedenle, probiyotiklerin florayı dengeleyerek kabızlıkta yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bazı çalışmaların sonuçları bu görüşe destek verememektedir [47].

Gastrointestinal patojenlere karşı probiyotik bakterilerin koruyucu rolü; lümen pH'sını azaltarak, lümene tutunma ve besin kaynağını kullanmak için patojenlerle yarışa girerek, antimikrobiyal madde salgılayarak, toksinleri etkisiz hale getirerek ve immün sistemi düzenleyerek olmaktadır [43].

Probiyotikler çeşitli ishal vakalarında (viral orijinli diyare (Rota virüs), antibiyotiğe bağlı diyare, *Clostridium difficile*'e bağlı diyare, turist diyesinde) kullanılmaktadır [40, 44]. Probiyotikler *Helicobacter pylori* eradikasyonunda denenmiş ve etkisiz olduğu görülmüştür. Diğer taraftan karın ameliyatları ve transplantasyon cerrahisi sonrası görülen enfeksiyonların önlenmesinde [44], Nekrotizan enterokolit (NEK) insidansının azalmasında önemli bir etkiye sahip olabilecekleri bildirilmiştir [48]. Crohn hastalığı ve spastik kolon gibi hastalıklarda da semptomların hafifletilmesinde probiyotikler yardımcı olmaktadır. Laktoz sindirimi ile sorunu olan bireyler yoğurttaki bakterilerde beta-galaktozidaz (laktaz) aktivitesi olması nedeni ile küçük dozdaki laktozu (2-10 g) yakınmasız tolere edebilmektedirler [47].

Probiyotikler gastrointestinal sistemdeki immün sistemi güçlendirdiği gibi sistemik immün yanıt üzerinde de etkilidir. Kistik fibrozisli hastalara probiyotik uygulaması solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltmıştır [47]. Egzema, alerjik rinit ve astım gibi kronik alerjik hastalıklarda probiyotikler etkili olmaktadır [41, 44, 49]. Kanseri önlemede ve kanser tedavisi gören hastalarda çeşitli komplikasyonların kontrolünde probiyotiklerin etkili olabileceği düşünülmektedir [40, 41, 50].

Hipertansiyon sıklıkla hiperkolesterolemi veya lipit anormallikleri ve obezite ile ilişkilidir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemik bireylerde daha sık görülmektedir. Toplam kolesterol düzeyi 6,4 mg/l'yi aştığında KB'nin yükseldiği görülmüştür [40]. Kolesterol sentez ve emilimi özellikle bağırsaklarda olduğu için, bağırsak mikroflorası lipit metabolizması üzerinde önemli etkilere sahiptir. Probiyotiklerin hangi mekanizma ile serum kolesterol düzeylerini düşürdüğü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Düşünülen olası mekanizmalar arasında kolesterolün bakteri hücresi tarafından asimilasyonu, bakteriyel asit hidrolazlar ile safra asitlerinin dekonjugasyonu (kolesterol reabsorpsiyonunu azaltır, dekonjuge safra asitleri ile birlikte kolesterol itirahını artırır, kompanse edici bir mekanizma olarak da LDL -düşük dansiteli lipoprotein- reseptör yoluyla karaciğere kolesterol alınmasını artırır), kolesterolün bakteri duvarına

bağlanması, hepatik kolesterol sentezinin inhibisyonu veya kolesterolün plazmadan karaciğere doğru yön değiştirmesi (karbohidratların fermentasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri aracılığı ile) vardır.

Vücutta gerek karaciğer tarafından sentezlenen gerekse gıdalarla alınan kolesterol safra asitlerine dönüştürülmektedir. *Lactobacillus acidophilus* gibi bazı bakteriler safra asitlerini dekonjuge ederek vücuttan dışkı ile atılmasını ve toplam kolesterolün düşmesini sağlamaktadır [47]. Kieling *et al.* [51] tarafından yapılan çalışmada, *L. acidophilus* 145 ve *B. longum* 913 ile takviye edilmiş günlük 300 g yoğurt 21 hafta 29 kadın tarafından tüketilmiştir. Sonuçta, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterolünde önemli bir artış (0,3 mmol/L ; $p < 0,05$) ve LDL/HDL kolesterol oranında 3,24 mmol/L'den 2,48 mmol/L'ye bir düşme gözlenmiştir. Hiperkolesterolemik farelere yedi gün süreyle düşük dozda *L. reuteri* verildiğinde toplam kolesterol ve trigliserit düzeyleri sırasıyla %38 ve %40 azaltmış ve HDL/LDL %20 artmıştır. *Lactobacillus sporogenes* hiperlipidemili hastalar tarafından 3 ay tüketilmiştir. Sonuçta toplam kolesterolde ortalama %32 ve LDL kolesterolde ortalama %35 azalma olmuştur. *L. acidophilus* ve FOS (fruktooligosakkaritler) ile zenginleştirilmiş yoğurt tüketiminden sonra serum kolesterolü azalmıştır [40]. Şişman bireylere sekiz hafta süreyle *S. thermophilus* ve *Enterococcus faecium* içeren yoğurt verildiğinde (450 ml/gün) LDL'de %8,4'lük bir azalma sağlanmıştır. Hayvan deneylerinde alınan sonuçlar başarılı olmasına karşın insanlarda yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir [47].

1.3.2. Yoğurt

Yoğurt 6000 yılı aşkın bir süredir bilinen bir fermente süt ürünüdür. "Yoğurt" kelimesi muhtemelen 8. yüzyılda ortaya çıkmış ve Türk kelimesi olan "jugurt" tan türetilmiştir. Günümüzde çeşitli isimler yoğurt veya benzer ürünleri belirtmek için kullanılmaktadır [52].

Yoğurt "*Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*"tan oluşan bir starter kültür karışımı ile sütün fermentasyonu sonucu elde edilen bir ürün" olarak tanımlanır [53]. Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü (FAO/WHO) Codex Alimentarius Komisyonu yoğurdu "süt tozu, yağsız süt tozu vs. eklenmiş veya eklenmemiş sütün (pastörize veya konsantre süt) *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ve *S. thermophilus* bakterilerinin faaliyeti ile laktik asit fermentasyonu ile

elde edilen pıhtılaşmış bir süt ürünü” olarak tanımlamıştır. Yoğurt çeşni maddeleri katılmadan önce en az %3,25 süt yağı, %8,25 yağ içermeyen süt katıları ve laktik asit olarak ifade edilen en az %0,9 titre edilebilir asitlik içerir. Genel olarak yoğurt aromasını laktik asitten başka asetaldehit, aseton, asetoin ve çok az miktarda diasetil oluşturur [52].

Yoğurt geleneksel olarak hiçbir katkı maddesi içermeyen kaynatılmış sütün önceki gün yapılan yoğurt ile inoküle edilmesi ve gece boyunca oda sıcaklığında bekletilmesi suretiyle yapılmaktadır. Ticari yoğurt üretiminde gıdanın yağsız katı içeriğini artırmak için yağsız süt tozu süte ilave edilir, ön ısı uygulanır (50-55 °C'de) ve homojenize edilir (13.79 MPa). Fermentasyon işlemi için süt pastörize edilir (85° C'de 30 dak. veya 90-95 °C'de 5-10 dak.) [52]. Ardından süt inoküle edilerek konsantre bakteri kültürleri ile süt proteini zenginleştirilmiş olur. Daha sonra kaplara doldurulan süt 4-5 saat boyunca 40-44 °C'de inkübe edilir. Fermentasyon sırasında yoğurt bakterileri tarafından laktozdan laktik asit üretilir. Laktik asit üretimine bağlı pH'da azalma olur; 5,1-5,2 arasında bir pH değerinde kazein miselinin destabilizasyonuna yol açar, tam bir pıhtılaşma pH 4,6 civarında meydana gelir. İstenen son pH'da, fermentasyon sürecini yavaşlatmak için pıhtılaşmış süt 4-10 °C'ye kadar hızlı bir şekilde soğutulur [54, 55].

1.3.2.1. Yoğurdun besinsel ve sağlık faydaları

Besin profili açısından, yoğurt süttten yapıldığı için süte benzer bir bileşime sahiptir [54]. Yoğurt gibi fermente ürünler iyi bir mineral ve vitamin kaynağıdır. Protein, lipit, kalsiyum, fosfor, riboflavin, tiamin, B₁₂ vitamini, folat, niasin, magnezyum ve çinko bakımından değerli bir kaynaktır. Yoğurttan sağlanan proteinin biyolojik değeri yüksektir [54, 56].

Yoğurt genel olarak iyi bir probiyotik kaynağı olarak düşünülmektedir [54, 57]. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* subsp. ve *L. casei* içeren probiyotik yoğurtlara olan ilgi giderek artmaktadır. Sağlık yararlarını gerçekleştirmek için, yoğurttaki probiyotik bakteriler canlı ve yüksek bir konsantrasyonda (genellikle $\geq 10^6$ kob/g ürün) olmalıdır. Aynı zamanda hedef organ ve sistemlere ulaşması için sindirim sisteminden canlı olarak geçebilmelidir [58].

Süt ve ürünleri besleyici özelliklerinden başka hastalığın önlenmesinde potansiyel bir role sahiptirler. Kalp hastalıkları ve kansere karşı koruyucu, kilo kontrolünde etkili olan yağ asitleri (konjuge linoleik asit) içerirler [59].

Prebiyotikler: bağırsaktaki bakterilerin çoğalmasını ve aktivitesini seçici olarak uyarak konakçıya yararlı etkileri olan, sindirilemeyen besin bileşenleridir [54]. Fermente süt ürünlerinde bulunan galaktooligosakkaritler gibi prebiyotikler sindirim sistemine katkıda bulunurlar. Probiyotik içeren fermente süt ürünlerin düzenli tüketiminin temel sağlık yararları arasında; bağırsaklardaki mikrobiyal dengenin iyileştirilmesi, vitamin üretimi, protein sindirimini ve mineral emilimini artırmak, laktaz üretimi ile laktoz intoleransı belirtilerini hafifletmek, bağışıklık sistemini güçlendirmek, insan çalışmalarında kolon kanseri riskini azaltmak ve kansere karşı koruma sağlamak, bazı gıda alerjilerini azaltmak, serum kolesterol seviyesini düşürmek, hipertansif bireylerde KB'yi düşürmek, ishali önlemek, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında semptomların şiddetini azaltmak ve bazı patojenik bakterilerin büyümesini inhibe etmek yer almaktadır [59, 60, 61].

Sütün fermentasyonu için eklenen bakterilerin proteolitik aktivitesi ile sütün sindirilebilirliği ve besin değeri artar. Fermentasyon sırasında, laktik asit bakterileri (LAB) sağlığı koruyucu özellikleri ile ilişkili olan ikincil metabolitler üretmektedirler. Proteinlerin proteolizi sonucu biyolojik aktif peptitler açığa çıkar. Yapılan çalışmalarda kazein ve peyniraltı suyu proteinlerin önemli birer biyolojik aktif (biyoaktif) peptit kaynağı oldukları gösterilmiştir. Biyolojik aktif peptitler, besin değerine ek olarak vücutta fizyolojik bir etki gösteren gıda kaynaklı bileşenler olarak tarif edilmiştir [62].

Fermente sütlerden elde edilen peptitler antihipertansif, antioksidatif, antimikrobiyal, bağışıklık sistemi düzenleyici, opioid benzeri etkiler ve mineral bağlayıcı aktiviteler gösterirler. Birçok süt kaynaklı biyolojik aktif peptit çok fonksiyonlu özellikler ortaya koymaktadır. Fizyolojik ve fizyokimyasal çok yönlülüğü nedeniyle, süt kaynaklı biyoaktif peptitler sağlığı teşvik edici fonksiyonel gıdalar için önemli bileşenler olarak kabul edilmektedir [63]. Bu peptitler ACE-I (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) aktivitesine sahiptir ve kardiyovasküler sistemi düzenler. Ayrıca kolesterol düşürücü etkiye de sahiptirler [54].

LAB türlerinin proteolitik suşları (*L. helveticus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* ve *L. lactis* subsp. *cremoris*, yanı sıra geleneksel yoğurt üretiminde kullanılan iki tür; *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ve *S. thermophilus*) ACE inhibitör ve antihipertansif peptitler dahil olmak üzere çok sayıda peptit içeren fermente sütleri üretmek için kullanılmıştır [58, 64]. Hayvanlar ya da insan gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda yoğurt gibi fermente ürünlerinin antihipertansif etkisinin olduğu bildirilmiştir [17, 18, 19]. İn vitro olarak yüksek ACE inhibitör aktiviteye sahip peptitlerin hepsi in vivo güçlü bir antihipertansif aktivite gösteremezler [65]. Bu nedenle, bu peptitler kurulmuş ACE inhibisyonu dışındaki mekanizmalar ile KB üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir [66].

Kazein ve peyniraltı suyu protein türevi peptitlerin hipokolesterolemik etkileri olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [54]. Bifidus yoğurt ve peyniraltı suyu proteinleri ile zenginleştirilmiş yoğurdun ratlarda toplam ve LDL-kolesterol düzeyini azalttığı bildirilmiştir. Yoğurt tozu ile beslenen normotansif ratlarda plazma trigliserit (TG), toplam kolesterol ve HDL-kolesterol seviyesi azalmıştır. Akalın ve ark.'nın [67] yaptığı çalışmada farelerin diyetinin asidofilus yoğurt ile takviye edilmesi serum kolesterol ve LDL-kolesterolü azaltmış, serum TG veya HDL-kolesterolü etkilememiştir.

Fermente süt (yoğurt) tüketiminin serum kolesterol düzeyi üzerine yapılan çalışmada 200 ml/gün yoğurt (*L.acidophilus* L1 ve *L.acidophilus* ATCC) ve plasebo fermente süt hastalar tarafından tüketilmiştir. *L.acidophilus* L1 içeren fermente süt serum kolesterolünde %2,9'luk ($p<0.01$) azalma sağlamıştır [28]. Primer hiperkolesterolemi hastaları tarafından *L. acidophilus* L1 içeren fermente sütün düzenli alımı serum kolesterol seviyelerini %3-4 oranında azalttığı tespit edilmiştir [54]. Kießling et al. [51], *S. thermophilus*, *Lc. lactis*, *L. acidophilus* 145, *B. longum* 913 ve %1 oligofruktoz içeren simbiyotik yoğurdun uzun vadeli günlük tüketimi sonucu sağlıklı kadınlarda toplam kolesterol ve LDL-kolesterolün değişmediğini fakat HDL-kolesterolün serum konsantrasyonunu artırdığını ve LDL/HDL oranında istenen iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca yoğurt ve diğer fermente süt ürünlerinin serum kolesterolünü düşüren bazı maddeler içerdiği rapor edilmiştir. Fermente sütler ile yapılan çalışmalarda fruktooligosakkaritler, inülin ve oligofruktoz gibi prebiyotiklerin hayvanlarda ancak yüksek doz seviyelerinde (50-200 g/kg) lipid düşürücü etkileri gösterilmiştir [54].

1.3.3. Kefir

Kefir, inek, koyun, keçi ve kısırak sütüne kefir tanesi olarak adlandırılan fermente edici kültür eklenmesiyle, etil alkol ve laktik asit fermentasyonlarının bir arada gerçekleşmesi sonucu oluşan, köpüksü hafif asidik tat ve ferahlık veren fermente bir süt ürünüdür [68, 69, 70]. Kefir taneleri “peygamber danesi” olarak da adlandırılmaktadır [68]. Kefir taneleri küçük karnabahar çiçeğine benzeyen, beyaz-sarı renkli, düzensiz pürüzlü ve kıvrık yüzeylidir [68]. Kafkasya’da çok eski yıllardan beri üretilip, tüketilen kefir [71, 72] geleneksel fermente süt ürünlerimizden biridir [73].

Kefir taneleri içindeki bakteri ve mayaların sütü fermente etmeleri sonucu kefire özgü tat ve yapının oluşmasını sağlayan çeşitli bileşenler oluşmaktadır [74]. Kefirin keskin asit tadını içerdiği laktik asit, okzalik asit, az miktardaki CO₂, alkol ve LAB ile mayaların oluşturduğu bazı aromatik bileşikler (asetaldehit ve asetoin) belirlemektedir. Kefir tanesi, içinde bulunan maya hücrelerinin faaliyeti ile oluşan düşük konsantrasyonda etil alkol (< %2) içermektedir [72, 74, 75].

Taneler protein ve polisakkarit matriksi içinde LAB, asetik asit bakterileri ve mayaların simbiyotik olarak geliştiği kompleks bir karışımından oluşmaktadır [68, 75]. Kefir ürününün mikrobiyolojik profili kefir tanesinden farklıdır [75]. Kefir tanelerinin 10⁸-10⁹ kob/ml LAB, 10⁵-10⁶ kob/ml maya ve 10⁵-10⁶ kob/ml asetik asit bakterilerinden oluştuğu bildirilmiştir [68]. Kefir tanelerinin mikroflorası başlıca LAB (termofilik ve mezofilik), lökonostoklar, streptokoklar (homofermentatif ve heterofermentatif), laktokok ve asetik asit bakterileri gibi LAB yanı sıra mayalardan oluşmaktadır. Bu mikroorganizmaların her biri kazein ve glikoz ile galaktozdan oluşan kefiran olarak adlandırılan suda çözünür polisakarit ile bir arada tutulmaktadır [68, 74, 76, 77].

Mayalar, örneğin aminoasitler ve vitaminler gibi önemli besin öğelerini sağlaması, pH değiştirmesi, etanol salgılaması ve CO₂ üretmelerinden dolayı fermente süt ürünlerinin hazırlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kefir tanelerinde *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Candida* türleri ve diğer mayalar bulunmaktadır. Kefir tanelerinde bulunan mayaların kefir bakterinin çoğalması için bir ortam sağladıkları ve kefir lezzetinin oluşmasına katkıda bulunan metabolitleri ürettikleri bildirilmektedir.

Kefir, kefir danelerinin süt ile etil alkol ve laktik asit fermentasyonu sonucu elde edilir [68, 71, 72, 73]. Ticari kefir inek, koyun, keçi [74], kısırak, deve ve manda sütü kullanılarak yapılır [68]. Geleneksel olarak kefir, pastörize edilmiş (90 °C'de 2 dak.) ve ılıtılmış süte kefir taneleri 1:20 oranında ilave edilerek elde edilir [74]. Fermentasyon 18-25 ° C sıcaklıkta yaklaşık 20-24 saat sürer [74, 75]. Fermentasyondan sonra, taneler steril elek ile filtre edilir, yıkanır, oda sıcaklığında kurutulur ve bir sonraki inokülasyon için soğuk depoda saklanır. Kefirin ticari üretimi, bir ana kültür ve bir starter kütlenin oluşturulması dahil çeşitli fermentasyon adımlarını içerir [75]. LAB ve maya içeren liyofilize starter kültürleri endüstriyel işlemlerin çoğunda inokülasyon için kullanılır. Aktif starter kültürü %2-5 süt yağı içeren homojenize (70 °C'de 150 kg/cm²) ve pastörize süte (90-95 °C'de 5-10 dak.) ilave edilir. 20-24 saat boyunca 25 °C'de fermentasyondan sonra soğutulur (4-6 °C), paketlenir ve olgunlaştırma işlemine tabi tutulur (12-14 °C veya 3-10 °C de 24 saat). Ürün 20 güne kadar buzdolabı sıcaklığında (4 °C) saklanabilir [78, 79].

1.3.3.1. Kefirin besinsel ve sağlık faydaları

Kefir süttten yapıldığı için, süt içindeki yağ, laktoz, mineral maddeler ve vitaminler gibi tüm besin öğelerini yapısında bulundurmaktadır [73]. Kefir bileşimi %86,3-90 nem, %3-4,5 protein, %6,0 şeker, %0,7-1,2 kül ve %0,03-0,2 yağ ve %1,0 laktik asit %0,48-1,0 alkol içerir [71, 80]. Kodeks standardına [81] göre, kefirin toplam mikrobiyal sayım 10⁷ kob/g ve maya 10⁴ kob/g'dan az olamayacağı belirtilmektedir. Kefir granüllerinin yapısında bulunan mikroorganizmaların etkisi ile bazı vitaminlerin sentezlenmesi, proteinlerin ve laktozun kısmen parçalanması, kefirin besleme değerini artırmaktadır [69, 70, 73]. Organik bir asit olan L(+) laktik asit, starter sütteki orijinal laktozun yaklaşık %25'inden üretilir [74].

Sütün fermente edilmesi ile elde edilen kefir eksopolisakarit gibi birçok biyoaktif madde içermektedir. Kefirin sağlığa faydalı etkileri canlı ya da ölü mikroorganizmanın kendisi, fermentasyon sırasında oluşan mikroorganizmanın metabolitleri (antibiyotikler veya bakterisitler dahil) veya peptitler gibi gıda matrisinin yıkım ürünlerinden gelmektedir. Kefir farklı bileşenlere sahip olması sebebi ile birçok terapötik özellik sergiler [71].

Kefirde bulunan LAB sayesinde bağışıklık sisteminin etkinliği artırılarak enfeksiyonlara karşı direnç gelişir [73, 77]. Bağışıklık sisteminin uyarılması kefirde bulunan bakterilerin direk etkisi ile veya fermentasyon veya sindirim sırasında oluşan peptitlerin etkisi ile olmaktadır. Birçok organizma, protein hidroliz edebilen enzimlere (örneğin proteinaz ve peptidaz) sahiptir. Süt proteinleri üzerinde proteinaz ve peptidaz enziminin faaliyeti ile çok sayıda peptit açığa çıkmaktadır. Böylece serbest peptit ve aminoasitler ile organizmanın büyümesi desteklenir. Ayrıca kefir tanelerinde bulunan ekzopolisakkaritlerin faaliyeti ile immün sistemin uyarılabileceği bildirilmiştir. Farklı yapılarda ve bileşimlerde ekzopolisakkaritler çeşitli LAB tarafından üretilir. Gıda maddelerinde ekzopolisakkaritler genellikle organoleptik ve stabilite özelliklerine katkıda bulunurlar. Kefir tanelerinde kefiran denilen benzersiz bir polisakkarit bulunmuştur. Kefiran soğuk suda yavaş yavaş, sıcak su içinde hızlı bir şekilde erir ve %2 konsantrasyonda akışkan bir solüsyon oluşturur [74].

Araştırmalarda fermente süt ürünlerinin kanser gelişimini önleyici, antioksidan, antimutajenik, antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir [68]. Fermente süt ürünlerinin antikarsinojenik etkileri çeşitli şekilde olabilir. Kanser oluşumunu önleyerek veya prokarsinojeni kanserojene dönüştüren enzimlerin aktivitesini baskılayarak bir tümörün oluşumunu engelleyerek veya bağışıklık sistemini aktif hale getirerek antikanserojen etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda kefirin mutajenleri bağladığı gösterilmiştir. Kefirin tümörlerin çoğalmasını inhibe ettiği ve bağışıklık sistemini aktive edebileceği bildirilmektedir [71].

Özellikle sütteki laktozun, laktik aside dönüşmesi nedeniyle kefir, laktoz intoleransı (laktaz enzimi noksanlığı) olan kişiler tarafından da rahatça tüketilebilir. Laktoz intoleranslı kişilerde görülen gaz ve ishal gibi sorunlar, kefirde bulunan maya ve bakteriler tarafından laktaz enzimi üretilmesiyle ortadan kalkmaktadır [82]. Kefirde 40'ın üzerinde LAB bulunurken yoğurtta sadece iki bakteri (*L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *S.thermophilus*) bulunmaktadır. Bu bakterilerin ürettiği laktaz enzimi ile laktoz oranını azaltma özelliği kefirin yoğurttan fazladır [83]. Yoğurt matriksindeki bakteriler yoğurdun tamponlama etkisi ile korunmaktadır. Kefir süttten yapıldığı için sindirimi sırasında mide pH'sına karşı tamponlama etkisine sahiptir ve birçok bakterinin canlı olarak bağırsağa geçişini sağlar. Kefir taneleri yoğurttaki kadar etkili β -galaktosidaz (laktaz) enzim aktivitesine sahiptir. Ayrıca, fermente süt ürünlerinin süte

göre daha yavaş bir geçiş süresine sahip olduğundan laktoz sindirimini iyileştirebileceği bildirilmiştir [74]. Bazı kefir tanelerinin tüketim sonrasında aktif olan laktaz etkinliğine sahip oldukları gösterilmiştir [71]. Kefirin süte göre algılanan mide gazı şiddetini %54-71 oranında azalttığı bildirilmiştir [74].

Çoğu LAB'ın organik asitler (laktik ve asetik asitler), karbon dioksit, hidrojen peroksit, etanol, diasetil ve peptitler de (bakteriyosinler) dahil olmak üzere birçok antimikrobiyal bileşiği üretebilme kabiliyetine sahip olduklarına dair veriler mevcuttur. Bu antimikrobiyal bileşikler sadece gıda üretimi ve depolanması sırasında gıda kaynaklı patojenlerin ve bakterilerin azalmasında yararlı olmayıp aynı zamanda mide-bağırsak hastalıklarının tedavi ve önlenmesinde de yararlı olabilmektedirler. Kefir tanelerinin kefirde var olan antimikrobiyal bileşikleri ürettiği gösterilmiştir [74]. Kefir tanelerinden izole edilen laktobasillerin , *E.coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. flexneri* ve *Yersinia enterocolitica*'ya karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir [71, 74].

Kefir sindirim sistemi üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Kefir, probiyotik bakterileri içermesinden dolayı, hastalık yapıcı bakteriler ile yarışmaya girer ve onların bağırsağa yerleşmesini önler, bağırsak florasında yararlı bakterilerin çoğalmasını sağlar, bağırsakların çalışmasını düzenler, kabızlığı önlemeye yardımcı olur. Ayrıca kalsiyum, magnezyum vb. minerallerin emilimlerini artırır, içerdiği CO₂ ve kalsiyum tuzları etkisiyle gıdaların sindirilmesini ve nitrojen metabolizmasının parçalanma ürünlerinin vücuttan atılımını kolaylaştırır [83].

Kefir tanelerinden izole edilen laktobasil türlerinin %85'i bağırsak duvarına tutunma yeteneğine sahiptir. Tutunma sayesinde bu organizmalar bağırsak fizyolojik işleyişinde daha fazla etkiye sahip olabilirler [71]. Bağırsak geçirgenliğini azaltarak gıda alerjisini önlerler [70]. Fermente süt ürünleri istenmeyen bakteriyel florayı inhibe ederek normal laktik asit florasının gelişmesini sağlar ve bağırsakların antibakteriyel aktivitesine katkıda bulunurlar. Kefir post-operatif hastalar veya hastalar ile mide-bağırsak hastalıklarının tedavisinde yararlıdır [71].

Kefir tanelerindeki mikroorganizmalar sayesinde sütteki kolesterolün parçalandığı gösterilmiştir [74]. Kefir kültürleri ile fermente edilen sütlerin %28-65 oranında

kolesterolü parçaladığı bildirilmiştir [71]. Kefir tanelerinin kolesterol düşürücü enzim sistemine sahip olduğu iddia edilmektedir. Plasebo kontrollü bir tasarımda 13 denek 4 hafta boyunca günde 500 ml kefir ile beslenmiş; başlangıç seviyesine göre serum trigliserit düzeylerindeki yüzde değişim, fermente edilmemiş süt ile beslenenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Süt tüketenlere kıyasla kefir tüketenlerde serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol yüzdesinin başlangıca göre arttığı bildirilmiştir. *L. acidophilus* ve *B. longum* ile takviye edilen yoğurt ile 6 ay beslenme sonrasında HDL seviyeleri artmış; böylece LDL/HDL oranında bir azalma sağlanmıştır [74].

Kefirin antihipertansif etkisini belirlemek amacıyla Ouiros et al. [84]. tarafından yapılan bir çalışmada keçi sütü ile yapılan kefirde meydana gelen peptitlerin ACE-I aktivitesi araştırılmıştır. Bulgular kefirdeki kazein türevi peptitlerin ACE-I aktivitesine sahip olduklarını ortaya koymuştur.

Kefirin depresyonu azaltıcı ve sinir sistemi üzerinde rahatlatıcı etkisi, esansiyel aminoasitlerden bir tanesi olan triptofan ile mineral maddelerden magnezyum ve kalsiyum içeriğinin yüksek olmasına bağlanmaktadır [70, 77].

1.4. Peptitler

Biyoaktif peptitler vücut veya vücut fonksiyonları üzerinde olumlu bir etki göstererek sağlığı olumlu etkileyebilen spesifik protein parçaları olarak tanımlanmıştır [85]. Peptitler genellikle büyüklüğü 20 kDa'nu aşmayacak kadar düşük molekül ağırlığına sahiptir [26]. Süt proteinleri, biyoaktif peptitlerin en önemli kaynağı olarak kabul edilir. Bu peptitlerin aktivitesi yapısındaki aminoasit kompozisyonu ve dizisine dayanır. Aktif dizilerin boyutu 2 ile 20 aminoasit arasında değişebilir [86].

Süt %3,5 protein içermektedir. Bu proteinler kazeinler (%80) ve peyniraltı suyu proteinlerinden (%20) oluşur. Kazeinler α , β ve κ -kazein olarak sınıflandırılmıştır [87]. Peyniraltı suyu fraksiyonu α -laktoalbumin, β -laktoglobulin ve az miktarda çeşitli biyolojik aktiviteleri olan küçük proteinlerden (örneğin, immünoglobülinler, enzimler, laktoferrin, serum albumini) oluşur. Antihipertansif peptit dizileri hem kazein hem de peyniraltı suyu fraksiyonlarından tespit edilmiştir [12].

Aminoasitlerin temel bir kaynağı olarak proteinlerin değeri literatürde detaylı bir şekilde ortaya konulmuştur; diğer taraftan bu diyet proteinlerinin biyolojik olarak aktif peptitler ile in vivo olarak pek çok işlevsellik gösterdikleri son zamanlarda belirlenmiştir.

Peptitler inaktif olarak bulunduğu protein dizisi içinden çeşitli yollarla açığa çıkarlar. Proteinlerin enzimlerle hidrolizi ve proteolitik starter kültürler ile sütün fermentasyonu ile peptitler oluşmaktadır [12,24, 32, 36, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92].

Enzimatik hidroliz, gastrointestinal sindirim esnasında sindirim enzimleri (gastrik ve pankreatik enzimler veya bunların kombinasyonu), mikroorganizmalar veya bitkilerden elde edilen proteolitik enzimler ile olmaktadır [24, 36, 91, 92, 93]. En önemli enzimler, pepsin, tripsin, kimotripsin olup çeşitli kazein (α , β ve κ -kazein) ve peyniraltı suyu proteinlerinden (örneğin α -laktoalbumin (α -la), β -laktoglobülin, (β -lg) ve glikomakropeptit (GMP)) antihipertansif peptitleri oluşturdukları gösterilmiştir [24, 94-97]. Peptit üretmek için, mikroorganizmalar tarafından üretilen gıda kaynaklı enzimlerin kullanılması olağan hale gelmiştir [98-100]. LAB çoğalmaları için aminoasit kaynağı olarak süt proteinlerini parçalarlar [12]. *L. helveticus* ve *Lc. lactis* suşlarının biyolojik aktif peptit ürettikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [16, 101]. Eğer peptit dizisi biliniyorsa kimyasal sentez, rekombinant DNA teknolojisi veya enzimatik sentez ile peptitlerin sentezi mümkün olmaktadır [12, 38].

Peptitler ya gastrointestinal sistemde ya bağırsak epitelinde veya sistemik emilimden sonra dolaşıma geçerek çeşitli fonksiyonları yerine getirirler [12, 26, 88]. Peptitler etkilerini immün, sindirim, kalp-damar ve sinir sisteminde gösterirler [36].

İn vitro ortamda ACE inhibitörü olarak faaliyet gösteren tek tek süt protein dizileri tespit edilmiştir [89]. Fermente süt içindeki peptitlerden en iyi karakterize edilen peptitler, aminoasit dizisi İPP (İzolösin Prolin Prolin) ve VPP (Valin Prolin Prolin) olarak adlandırılan peptitlerdir [24, 32, 90, 102]. Ayrıca kazein (kazokininler) ve peyniraltı suyu (laktokininler) proteininden birçok ACE inhibitör peptitlerin oluştuğu gösterilmiştir [24]. Bu peptitlerin aminoasit dizileri sığır β -kazein (74-76 İPP ve 84-86, VPP) ve κ -kazeinin (108-110 İPP) primer yapısında tespit edilmiştir. Ayrıca, üçüncü bir tripeptit, lösin-prolin-prolin (Lö-Pro-Pro:LPP), sığır β -kazeininde (151-153) bulunmuş ve ACE'yi inhibe ettiği gösterilmiştir [103].

1.4.1. Peptitlerin etki mekanizması

Süt türevi peptitlerin antihipertansif mekanizmasının altında genel olarak ACE inhibisyonunun yattığı düşünülmektedir [16, 32, 39, 103, 104]. İn vitro ortamda, farklı uzunluklarda birçok peptitin ACE'yi inhibe ettiği gösterilmiştir [103, 94, 106-108]. Ayrıca in vivo ortamda spontan hipertansif ratların (SHR) aort damarında ACE aktivitesinin tek bir oral uygulama sonrası ve İPP ve VPP tripeptitleri ihtiva eden *L. helveticus* ve *S. cerevisiae* ile fermente edilmiş süt ile uzun süreli tedaviden sonra azaldığı tespit edilmiştir [105, 108, 109, 110, 111, 112].

Süt türevi tripeptitlerin KB'yi düşürücü etkisi bradikinin bozulmasının önlenmesi sonucu olabilir [113]. Ayrıca hayvan çalışmalarında RAS üzerinde diğer olumlu etkileri de bildirilmiştir [39, 112]. VPP ve İPP içeren fermente süt ile yapılan plasebo-kontrollü bir çalışmada ACE aktivitesi, tedavi grubundaki SKB'de 4.1mmHg'lık bir azalma olmasına rağmen değişmemiştir [114].

Fermente sütlerdeki ACE inhibisyonu dışındaki antihipertansif mekanizmalar Yamamoto et al. [66] tarafından yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir. *L. helveticus* CPN4 ile fermente edilen süttten elde edilen bir dipeptitin in vitro olarak ACE inhibitör etkisinin çok düşük olduğu ancak SHR'lerde antihipertansif etkisinin VPP ve İPP etkisi kadar güçlü olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar süt peptitlerinin in-vivo mekanizmalarının hala tam olarak anlaşılamadığını vurgulamaktadır [25].

Başka bir çalışmada, fermente süt alan grupta KB'deki düşüşe rağmen ANGI/ANGII oranında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [17]. 10 haftalık çalışmada VPP ve İPP ihtiva eden fermente süütün alımının ardından ACE aktivitesi ve ANGII değişmemiştir [34]. Aihara et al. [13] tarafından yapılan bir çalışmada plazma renin aktivitesi fermente süt ile tedavi esnasında değişmemiştir. Sonuç olarak, insan çalışmalarının hepsinde, ACE inhibitör peptitler ile fermente süütün alımı ile ilişkili olarak RAAS değişkenlerinde hiçbir değişiklik belgelenmemiştir. Böylece, gözlenen KB düşürücü etkinin arkasında başka mekanizmaların mevcut olabileceği düşünülmektedir [25].

Fermente sütlerden elde edilen peptitlerin, sempatik sinir sistemi üzerinde inhibitör etkiye sahip olan GABA, opioid alıcılarını (reseptörleri) bağlayıcı aktiviteler, damar daraltıcı endotelin-1, eikosanoidler ve nitrik oksit gibi vazodilatör maddelerin

salınmasının inhibisyonu, antitrombotik ve immün cevapların modifikasyonu gibi diğer mekanizmalar aracılığıyla, antihipertansif etki sergiledikleri bildirilmektedir [13, 25, 115, 90]. Opioid agonist peptitler ve g-amino bütirik asitin mekanizmaları hayvan çalışmalarında belirgin olarak ortaya konulmuştur ama insanlarda henüz araştırılmamıştır.

Süt türevi peptitlerin hafif hipertansiyonu olan kişilerde sistemik KB'yi düşürücü etkisinden başka vasküler endotelial fonksiyonun iyileştirilmesi gibi yararlı etkileri gösterilmiştir [90]. Birkaç çalışmada, süt türevi peptitlerin arteriyel fonksiyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. In vitro olarak İPP ve VPP'nin 24 saatlik inkübasyon sırasında, izole edilen sıçan mezenterik arterin endotel fonksiyonunu koruduğu tespit edilmiştir [12].

1.5. Süt ürünlerinde biyoaktif peptitler

Yoğurt bakterileri, peynir starter bakterileri ve ticari probiyotik bakteriler ile sütün fermentasyonu esnasında farklı biyoaktif peptitlerin üretildiği gösterilmiştir [95, 116]. Yoğurt, ekşi süt, kefir ve dahi gibi fermente sütlerden, çeşitli biyoaktif peptitlerin oluşumu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir [12, 86].

Nakamura et al. [105], ilk defa 1995 yılında *L. helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* ile elde edilen ekşi süt -Calpis- kullanmış ve her ikisi de in vitro olarak ACE inhibitör faaliyete sahip iki peptiti, VPP ve İPP, tespit etmişlerdir.

Chen et al. [117], beş LAB suşunun ticari starter kültür karışımı ile sütün fermentasyonu, ardından mikrobiyal bir proteaz ile hidrolizi ile hidrolizatın ACE inhibitör faaliyetinin arttığını göstermişlerdir. İki kuvvetli ACE inhibitör tripeptit (Glisin-Teronin-Triptofan ve Glisin-Valin-Triptofan) tespit edilmiştir.

Quiros et al. [107], çiğ süttten izole edilen *E. faecalis* suşları ile fermente edilmiş sütte birkaç yeni ACE inhibitör peptiti tespit etmişlerdir. Beta-kazeinden türetilmiş -f (133-138) ve f (58-76)- peptitler, SHR'lerde oral olarak verildiğinde belirgin antihipertansif etki gözlenmiştir.

Donkor et al. [118], çeşitli süt LAB kültürleri ve probiyotik suşlar (*L. acidophilus*, *B. lactis* ve *L. casei*) kullanılarak fermente edilmiş sütte *B. longum* ve *L. acidophilus*

suşlarının her ikisinin çoğalmaları esnasında ACE inhibitör aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Ayrıca, ACE inhibitör peptitler *L. casei* subsp. *ramnosus*, *L. acidophilus* ve bifidobakteri suşları ile fermente edilmiş yoğurt, peynir ve süt içinde bulunmuştur [119]. Pihlanto-Leppala et al. [120], yoğurt, ekşi süt ve ekşi süt üretiminde kullanılan çeşitli ticari süt starterleri ile fermentasyon sırasında peyniraltı suyu ve kazein hidrolizatlarının pepsin ve tripsin ile ardışık olarak sindirimi ile başlıca α s1- kazein ve β -kazeinden türetilmiş birkaç güçlü ACE inhibitör peptitler oluşturmuşlardır.

Ashar and Chand [121] *L. delbrückeii* subsp. *bulgaricus* ile fermente edilmiş süttten ACE inhibitör bir peptiti tanımlamışlardır. β -kazeinden elde edilen peptit dizisi Serin-Lizin-Valin-Tirozin-Prolin-Fenilalanin-Prolin-Glisin-Prolin-İzolösin olarak tespit edilmiştir.

Streptococcus thermophilus ve *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* biovar. *diacetylactis* kombinasyon halinde β -kazeinden Serin-Lizin-Valin-Tirozin-Prolin dizisi ile bir hipotansif peptit elde edilmiştir. Her iki peptitin, 5 ve 10 °C’de dört gün depolamanın yanı sıra sindirim enzimleri, asidik ve alkali pH değerlerine karşı belirgin şekilde stabil kaldığı bildirilmiştir [86].

Peptitlerin çoğu peynirin olgunlaşması sırasında oluşmaktadır [122,123]. Meisel et al. [122], kısa veya uzun sürede olgunlaşmış peynirlere göre orta süreçte olgunlaşmış Gouda peynirinde daha yüksek ACE inhibitör aktivitesi tespit etmişlerdir. ACE-önleyici aktivite, yoğurt ve taze peynir gibi proteoliz derecesi az olan ürünlerde düşük olarak tespit edilmiştir.

Yoğurt benzeri bir fermente süttten iki peptit (Tirozin-Prolin ve Lizin-Valin-Löysin-Prolin-Valin-Prolin-Glisin) izole edilmiş ve bunların SHR’lerde ACE inhibitör etkisi gösterilmiştir [66].

Nurminen et al. [124], normotansif ve spontan hipertansif ratlarda α -laktorfinin de (Tirozin-Glisin-Löysin-Fenilalanin) KB’yi düşürdüğünü bildirmiştir.

Tablo 1.3’da fermente sütlerin antihipertansif, ACE inhibitör ve kolesterol düşürücü etkilerine yönelik yapılan çalışmalara örnekler yer almaktadır.

Tablo 1.3. Fermente süt ürünlerinde oluşan biyoaktif peptidlere örnekler [38]

Ürün Tipi	Biyolojik aktiviteler	Referans
Yerel marketlerden temin edilen ticari yoğurt	Anti hipertansif	(125)
Dondurarak kurutulmuş (freze dried) yoğurt esaslı diyetler (pobiyotikli veya probiyotiksiz)	Anti hipertansif ve Kolesterol düşürücü	(126)
Peyniraltı suyu protein hidrolizatı eklenmiş yoğurt	ACE inhibitör	(127)
Yoğurt	Anti hipertansif	(101)
Yoğurt	ACE inhibitör	(128)
Ekşi süt	Anti hipertansif	(24)
Fermente süt (<i>L.delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> LA2)	ACE inhibitör	(129)
Fermente süt (<i>E. faecalis</i> TH 563)	ACE inhibitör	(129)
Dahi	ACE inhibitör	(121)
Kefir	Kolesterol düşürücü	(130)

1.6. Biyoaktif peptidlerin ticari uygulamaları

Biyoaktif peptitler sağlık destekleyici fonksiyonel gıdalar olarak dikkat çekmektedir [86]. Yapılan çalışmalarda laktotripeptitleri (İPP ve VPP) içeren ürünlerin tüketimi ile bireylerin hem SKB hem de DKB'sinde önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir [15, 24, 102].

α S1-CN'e (kazein) f (23-34) tekabül eden peptit içeren triptik kazein hidrolizatı, peptit C12® adıyla antihipertansif ajan olarak patent almış ve piyasaya sunulmuştur [91]. Süt türevi peptitleri içeren KB'yi düşürücü ürünler günümüzde ABD, İspanya, İngiltere, Finlandiya, İsviçre, İtalya, Güney Kore, Japonya, İzlanda ve Portekiz piyasalarında bulunmaktadır [90].

Membran ayırma, nanofiltrasyon ve ultrafiltrasyon teknikleri endüstriyel olarak kullanılmaktadır. Hazırlanan biyoaktif peptit preparatları örneğin süt ve meyve bazlı içecekler, şekerleme, sakız, pastil ve kapsüller gibi farklı ürünlerin formülasyonlarına eklenebilir. Şu anda pazarlanan ürünler; kanser önleyici, antihipertansif, mineral bağlayıcı, stres giderici ve tokluk verici peptitleri içermektedir [86].

1.7. Peptidlerin KB düşürücü özellikleri üzerine yapılan çalışmalar

Son yıllarda, süt proteinlerinden türetilen biyoaktif peptitlerin antihipertansif etkisi, in vitro ve in vivo çalışmalar ile araştırılmıştır [91]. Çalışma sonuçlarına göre probiyotik içeren fermente ürünlerin tüketimi ile KB düşürücü etki elde edilmiştir [28]. Başlıca peyniraltı suyu proteinlerinin, α -laktoalbumin ve β -laktoglobulin'in ACE inhibe edici peptitler içerdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [104, 131]. Buna ek olarak, hidrolize peyniraltı suyu proteinin in vitro olarak ACE'yi inhibe ettiği gösterilmiştir [132].

1.7.1. Hayvan çalışmaları

İlk defa 1994 yılında *L. helveticus* CP790'dan elde edilen proteinaz enzimi ve aynı bakteri ile mayalanan süttten oluşan kazein hidrolizatından elde edilen peptitlerin spontan hipertansif ratlarda (SHR) hipertansiyon düşürücü etkisi gösterilmiştir. Plasebo içeceği ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığı zaman fermente süt ile beslenen SHR'lerde SKB'de 20 mmHg'lık bir düşüş gözlenmiştir [108]. Daha sonra, çeşitli çalışmalarda ACE inhibitör aktiviteye sahip fermente süttün günlük alımı ile SHR'lerde KB'nin azaldığı gösterilmiştir [39, 108, 133, 134].

Nakamura et al. [105], *L. helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* ile fermente edilen ekşi süt (Calpis®) veya saf peptitlerin (beta-CN-türevi peptitler; İPP ve VPP) SHR'lere tek doz olarak ağızdan verilmesi sonucunda SKB'de düşmenin mümkün olduğunu göstermişlerdir [16, 105]. Peptitlerin oral uygulama sonrası akut KB düşürücü etkisi SHR'de gözlenmiş ancak normotansif Wistar-Kyoto (WKY) sıçanlarda gözlenmemiştir.

Süttten elde edilen peptit veya bunları içeren fermente süt ürünlerinin uzun süreli besleme sonrasında SHR'lerin KB üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur [39, 111, 112, 135-137]. Nakamura et al. [109] %2,5 liyofilize ekşi süt ihtiva eden bir diyet ile uzun süreli beslenmenin, SHR'de hipertansiyon gelişimini inhibe ettiğini göstermişlerdir. 16 hafta boyunca diyetlerinde ekşi süt alan ratlarda SKB kontrol grubuna göre 19 mmHg daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, aortada ACE aktivitesinin ekşi süt grubunda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

İPP ve VPP ihtiva eden bir fermente süt ürünü (Evolus®) alan ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SKB'deki azalma, SHR'lerde 12-21 mmHg; tuz yüklemesi yapılmış Goto-Kakizaki (GK) ratlarda 10 mmHg ve yüksek hipertansiyonu olan çift transgenik

farelerde (dTGR) 19 mmHg bulunmuştur. Saf tripeptitler, bunları içeren süt ürünleri kadar güçlü bir antihipertansif etki göstermemiştir [135, 136].

Sipola et al. [135], 30 SHR üzerinde yaptıkları bir çalışmada *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilen ve VPP ve İPP içeren Calpis ekşi süt ile 12 haftalık uzun süreli bir besleme sonrasında SKB’de su alan kontrol grubuna göre 17 mmHg’lık bir azalma olduğu ve yine su içinde tripeptitleri ihtiva eden içeceği tüketen grupta kontrol grubuna göre SKB’nin 12 mmHg daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda laktotripeptitlerin antihipertansif etkisinin doza bağlı olduğu bulunmuştur. SHR’lerde 13 hafta süren Sipola et. al.[39] yaptığı başka bir çalışmada, İPP ve VPP tripeptitleri ihtiva eden *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilen süt hipertansiyon üzerinde, su veya *L. helveticus* ve *S. cerevisiae* ile fermente edilen süttten (*L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilen sütteki aynı peptitlerin yarısı kadar peptit ihtiva etmiştir) daha fazla etki göstermiştir.

İPP ve VPP ihtiva eden fermente süt ürünleri ile uzun süreli tedavinin renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi üzerinde etkileri gösterilmiştir. Tripeptitler ile tedavi sonrasında SHR’lerin plazma renin aktivitesi artmıştır [39]. Buna ek olarak, her iki laktotripeptitler ve bitki sterollerini içeren bir fermente süt ürünü ile muamele sonrası serum ACE aktivitesi azalmıştır [111]. Ayrıca, tuz yüklü GK ratlarda, laktotripeptit ihtiva eden fermente süt ürünleri serum ACE ve aldesteron düzeylerini azaltmıştır [112].

Jauhiainen et al. [136] mineral ve laktotripeptitler alan ratların mezenterik arterler ve aortasında endotelyuma bağlı gevşemede iyileşme olduğunu bildirmiştir. [112]. Ayrıca izole edilmiş SHR mezenterik arter üzerinde yapılan bir in vitro çalışma 24 saat süre ile VPP ve İPP tripeptitler ile inkübasyon sonrası endotel fonksiyonunun korunduğu tespit edilmiştir [138].

E. faecalis ile sütün fermentasyon sonrasında oluşan β -kazein türevi peptitlerin SHR’lerde önemli bir antihipertansif etki gösterdiği bildirilmiştir. [107, 139]. Ayrıca peyniraltı suyu kısmından da antihipertansif peptitler elde edilmiştir. Peyniraltı suyu proteinlerinden α -laktoalbüminden α -laktorfin (Tirozin-Glisin-Lösin-Fenilalanin) ve β -laktoglobülinden β -laktorfin (Tirozin-Löysin-Löysin-Fenilalanin) oluştuğu bildirilmiştir [140].

Nurminen et al. [124], α -laktorfinin normotansif ve SHR'lerde doza bağılı olarak KB'yi düşürdüğünü göstermişlerdir ($P<0,05$). SKB ve DKB'de maksimum azalma sırasıyla 23 ± 4 ve 17 ± 4 mmHg olarak bulunmuştur. Sipola et al. [141] tarafından yapılan bir in vitro çalışmada, α -laktorfin ve β -laktorfinin arter işlevini geliştirdiği saptanmıştır. β -laktoglobülinden türemiş β -laktosin B'nin (Alanin-Löysin-Prolin-Metionin) SHR'lerde güçlü antihipertansif etki gösterdiği bildirilmiştir [142].

Peyniraltı suyu proteininin Proteinaz K ile hidrolizi ile elde edilen peptit tek doz olarak SHR'lere uygulandığında deneklerin KB'nin azaldığı gösterilmiştir. β -laktoglobülinden sindirim sonucu oluşan tripeptitin (İzolöysin-Prolin-Alanin) güçlü antihipertansif aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [12]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *Lc. lactis* NRRLB-50571 ve NRRLB-50572 ile mayalanmış sütlerin SHR'lerde önemli SKB, DKB ve kalp hızı düşürücü etkileri gösterilmiştir [143, 144].

Tablo 1.4'de süt türevi peptitlerin elde edilişi, peptit dizisi, dozu ve SHR'lerde KB üzerindeki etkisi özetlenmiştir.

Tablo 1.4. Enzimatik hidroliz ve fermentasyon ile süt proteinlerinden elde edilen peptitlerin spontan hipertansif ratlarda antihipertansif aktivitesi [91].

Enzim /mikroorganizma	Protein parçası	Doz (mg/kg)	SKB (mmHg) Azalması	Referans
Tripsin	α S1-CN f(23-34)	100.0	-34.0	[145]
	α S1-CN f(194-199)	100.0	-13.6	[146]
	β -CN f(177-183)	100.0	-10.0	
	CMP f(106-112)	10.0	-28.0	
Pepsin	α S1-CN f(90-94)	5.0	-25.0	[106]
	α S1-CN f(143-149)	5.0	-20.0	
	α S2-CN f(89-95)	5.0	-15.0	[147]
	α S2-CN f(203-208)	3.0	-23.4	
	Lfcin f(20-25)	10.0	-16.7	[148]
	Lfcin f(22-23)	10.0	-11.4	
Gastrik ve pankreatik Enzim	α -La f(50-53)	0.1	-23.4	[124]
Pepsin, kimotripsin ve tripsin	k-CN f(22-24)	4.0	-20.7	[149]
	k-CN f(61-66)	6.0	-23.1	
	k-CN f(76-86)	7.0	-18.4	
	k-CN f(98-105)	10.0	-15.7	

Proteinaz K	β -CN f(59-61)	8.0	-21.0	[150]
	β -CN f(59-64)	8.0	-22.0	
	β -CN f(80-90)	8.0	-8.0	
	β -Lg f(78-80)	8.0	-31.0	
	BSA f(221-222)	8.0	-27.0	
<i>L. helveticus</i> CP790 Proteinazı	α S1-CN f(104-109)	2.0	-13.0	[65]
	α S2-CN f(189-192)	2.0	-5.0	
	α S2-CN f(190-197)	2.0	-3.0	
	α S2-CN f(198-202)	2.0	-9.0	
	β -CN f(140-143)	2.0	-2.0	
	β -CN f(169-174)	2.0	-32.2	
	β -CN f(169-175)	2.0	-31.5	
Termolizin	β -Lg f(58-61)	10.0	-18.1	[151]
	β -Lg f(103-105)	10.0	-29.0	
AS1.398 nötral proteaz	k-CN f(15-18)	300.0b	saptanamamış	[98]
	k-CN f(25-30)	-	-	
Flavourzyme + <i>S. thermophilus</i> ve <i>L. bulgaricus</i>	k-CN f(58-61)	3.4	-15.9	[99]
Prozyme 6 ve laktik asit bakteri karışımı	α -S1-CN f(162-164)	3.3	-22.0	[117]
	β -Lg f(17-19)			
<i>L. helveticus</i> CPN4	α S1-CN f(146-147)	2.0	-32.1	[65]
<i>L. helveticus</i> ve <i>S. cerevisiae</i>	β -CN f(74-76)	0.3	-28.3	[105]
	β -CN f(84-86)	0.6	-32.1	
<i>E. faecalis</i>	β -CN f(58-76)	6.0	-14.9	[152]
	β -CN f(133-138)	3.0	-25.3	
	β -CN f(133-139)	10.0	-7.7	[107]
	β -CN f(134-138)	7.0	-23.5	
	β -CN f(197-206)	10.0	-16.2	
	β -CN f(201-209)	10.0	-16.1	
Keçi sütünden yapılmış kefir	β -CN f(58-68)	10.0	-28.0	[149]
Manchego peyniri	α S1-CN f(102-109)	10.0	-11.5	[149]
				[153]
Gouda peyniri	α S1-CN f(1-9)	6.1	-9.3	
	β -CN f(60-68)	7.5	-7.0	[154]
Enzim modifiye edilmiş peynir <i>Lc. lactis</i> NRRL B-50571 <i>Lc. lactis</i> NRRL B-50572	β -CN f(102-104)	3.0	-17.0	[155]
	k-CN f(98-110)			
	β -CN f(69-77)	35.0	-17.7	[156]
	k-CN f(35-40)			
	β -CN f(194-209)	50.0	-16.7	[157]
	k-CN f(35-40)			

b. Kazein (CN) hidrolizatı alınımından sonra gözlenen etki.

1.7.2. Klinik çalışmalar

Fermente sütlerin KB  zerine etkisi ile ilgili çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır [33, 34, 158–162]. Klinik  alışmalarda İPP ve VPP tripeptiti içeren *Lactobacillus helveticus* fermente sütün hipertansif kişilerde SKB ve DKB'yi azalttığı gösterilmiştir [18, 19, 114, 163, 164]. Ayrıca fermente sütler ve kazein hidrolizatları ılımlı hipertansif olan Japon ve Finlandiyalı bir grup bireyde KB'yi düşürmüştür [13, 17-19, 114, 100, 163-165].

Fermente süt ile yapılan çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında SKB'de 0-12,0 mmHg ve DKB'de 0,5-6,8 mmHg'lık bir düşme olduğu tespit edilmiştir [13, 17, 18, 19, 34, 114, 163-166]. Ancak, KB üzerinde fermente sütlerin etkisini araştıran klinik çalışmaların birbirleriyle çelişen sonuçları bulunmaktadır [37]. Yapılan  alışmalarda KB prehipertansiyondan evre- II hipertansiyona kadar değişmektedir [33].

In vitro ACE inhibitör etkisi ile fermente süt tüketimini inceleyen ilk insan çalışması 1996 yılında Hata et al. [163] tarafından yapılmıştır. Hata et al., çoğu antihipertansif ilaç alan 30 yaşlı hipertansif hastanın KB'sinde *L. helveticus* ve *Saccharomyces cerevisiae* içeren fermente süt olan Calpis ekşi sütün etkisini test etmek için tek kör plasebo-kontrollü bir çalışma yapmışlardır. 1. grup 8 hafta boyunca günde 95 ml ekşi süt, 2.grup ise 8 hafta boyunca aynı miktar suni olarak asitlendirilmiş süt (plasebo) tüketmiştir. Ekşi süt tüketen grupta 4. ve 8'nci hafta sonunda SKB sırasıyla 9,4 3,6 mmHg ($p<0,05$) ve 14,1 3,1 mmHg ($p<0,01$) düşmüştür. DKB'de 8 hafta sonra 6,9 2,2 mmHg'lık ($p<0,01$)  nemli bir düşme görülmüştür. Plasebo grubunda SKB'de 4 ve 8 haftalık tedavi süresince başlangıç değerlerine göre önemli bir değişiklik olmamıştır. SKB ve DKB'deki düşme test grubunda plasebo grubundan daha fazla olmuştur.

Aihara et al. [13] yüksek-normal KB (SKB 130-139 mmHg, DKB 85-89 mmHg) veya ılımlı hipertansiyonu (SKB 140-159 mmHg, DKB 90-99 mmHg) olan toplam 80 hasta ile randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. 4 hafta sonunda *L. helveticus* CM4 ile fermente edilmiş süt tozu içeren tabletlerin günlük alımı ile yüksek normal KB veya ılımlı hipertansiyonlu hastalarda herhangi bir yan etki görülmeden kan basınclarının düştüğü bildirilmiştir. KB'deki önemli azalmalar ılımlı hipertansiyonu olan hastalarda SKB'de 11,2 mmHg ve yüksek-normal KB olan hastalarda DKB'de 5 mmHg olarak bildirilmiştir.

Itakura et al. [167], tedavi süresi boyunca plasebo grubu ile karşılaştırıldığında test ürünü tüketen grupta SKB'nin daha fazla düştüğünü gözlemişlerdir. Kajimoto et al. [168] tarafından yapılan çalışmada, antihipertansif ilaç kullanmayan ılımlı ve orta derecede hipertansiyonlu bireylerde *L. helveticus* ile fermente edilen süt tozu tabletleri (2 tablet/gün) 8 hafta süresince tüketilmiştir. Çalışma sonunda SKB'de 12 mmHg ve DKB'de 10 mmHg önemli bir düşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Buna karşılık, normal tansiyonlu kişilerde, *L. helveticus* fermente süt tozunun 6 tablet şeklinde günlük alımından sonra KB'de önemli bir değişiklik gözlenmemiştir [169].

Algerholm-Larsen et al. [170] tarafından yapılan çalışmada, 5 farklı ürün [*L. acidophilus* ve *S. thermophilus* ile fermente edilen yoğurt; plasebo olarak delta asit lakton ile fermente edilen yoğurt; *S. thermophilus* ve *L. rhamnosus* ile fermente edilen yoğurt; *E. faecium* ve *S. thermophilus* (Causido® kültürü) ile fermente edilen yoğurt] 8 hafta boyunca günde 450 ml olarak yaşları 18-55 arasında değişen, kilolu ve obez ($25,0 < \text{VKİ} < 37,5 \text{ kg/m}^2$) 70 sağlıklı kişiye verilmiştir. Beş gruba ayrıca günlük iki plasebo hapı verilmiştir. Sonuçta *L. acidophilus* ve *S. thermophilus* ile fermente edilen yoğurt ile SKB'de 4,4 mmHg ve DKB'de 3,4 mmHg düşme gözlenmiştir.

Seppo et al. [18], biyoaktif peptitler (IPP, VPP) içeren *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilmiş sütün (evolus) KB'yi düşürücü etkisini uzun dönemde (21 hafta) test etmek için HT'si olan 39 yetişkin kişi üzerinde randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Hipertansif bireyler (SKB ≥ 140 mmHg ve DKB ≥ 90 mmHg) her gün 150 ml biyoaktif peptit içeren *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilmiş süt ile veya kontrol ürünü ile beslenmişlerdir. Başlangıç SKB ve DKB değerleri test grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 155/97 mmHg ve 152/96 mmHg'dir. 21 hafta sonunda, test grubundaki bireylerin SKB ve DKB'deki düşmenin sırasıyla $6,7 \pm 3,0$ mmHg ($p=0,030$) ve $3,6 \pm 1,9$ mmHg ($p=0,059$) olduğu gösterilmiştir.

Jauhainen et al. [114], çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize, 94 hipertansif bireyle yaptığı çalışmada denekler 10 hafta boyunca hiçbir ilaç kullanmadan günde iki kez *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilmiş 150 ml süt tüketmiştir. Test ürünü olarak kullanılan *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilmiş süt yüksek konsantrasyonda peptit (IPP; 7.5 mg/100 g ve VPP; 10 mg/100 g) içermiştir. Araştırmacılar 24 saatlik

ambulator KB ölçümüne göre SKB’de 4,1 mmHg ve DKB’de 1,8 mmHg azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Jauhiainen et al. [171] tarafından yapılan başka bir çalışmada, *L. helveticus* ile fermente edilmiş bir süt ürünü ile uzun vadeli (24 hafta) bir müdahalenin, arteriyel sertlik ve endotel fonksiyonu üzerinde etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. 24 haftalık süreçte her iki grupta SKB ve DKB düşmüştür. Ofis SKB ve DKB değerleri, peptit grubunda 2,0 mmHg azalmıştır. Benzer şekilde, 24 saatlik ayaktan SKB ve DKB, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında peptit grubunda, sırasıyla, 3,2 ve 1,2 mmHg düşmüştür. Ancak, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biyoaktif peptit (İPP ve VPP) içeren *L. helveticus* fermente sütün uzun vadeli alımı hipertansif bireylerde arteriyel sertliği önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Endotel fonksiyon indeksinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tuomilehto et al. [19] yaptıkları çalışmada, *L. helveticus* ile mayalanmış ekşi süt ılımlı hipertansiyonu olan hastalara günde 150 ml verilmiştir. 60 kişinin katıldığı ilk aşama 8-10 hafta ve sonrasında 5-7 hafta süren 2’nci aşamaya 39 kişi katılmıştır. Çalışma sonunda ilk aşamadaki SKB’de 16 mmHg; ikinci aşamada DKB’de 11 mmHg’lık bir düşme olmuştur .

Mizushima et al. [17], İPP ve VPP içeren ekşi sütün kan basıncı düşürücü etkisini araştırmışlardır. Sınırdaki hipertansiyonu olan 23-59 yaşları arasında 46 hastada yaptıkları 4 hafta süren randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada, *L. helveticus* ile yapılmış fermente süt günde 160 g olarak hastalara verilmiştir. Çalışma bitiminde SKB’de 5,2 mmHg’lık bir düşme gözlenmiştir.

Inoue et al. [172], yaptıkları randomize kontrollü çalışmada hipertansif deneklerce *L. casei* ve *Lc. lactis* ile fermente edilmiş ve GABA (gama- amino bütirik asit) içeren süt 12 haftalık tedavi süresi boyunca tüketildiğinde KB’de önemli bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. SKB kontrol grubuna göre fermente süt grubunda daha fazla düşmüş ancak fermente süt grubunda DKB kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada süt peptitleri ve ACE inhibitör aktivitesi fermente edilmiş süt içinde tespit edilmemiştir ve hipotansif etkiden de GABA varlığı sorumlu tutulmuştur.

Boelsma et al. [173], prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu Hollanda'da yaşayan Kafkas kökenli 70 birey ile bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında KB'yi düşürmede süt proteini hidrolizatlarının (MPH) etkinliği, güvenlik parametreleri, tolere edilebilirliği, plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin I ve II ölçerek KB'deki düşmenin altında yatan mekanizma olarak ACE inhibisyonunu test etmişlerdir. Günlük 2 kapsül tüketilmiştir. Sonuçta, evre-I hipertansiyon hastalarında MPH1'in (İPP içermektedir) günlük alımı ile 4 hafta sonunda plasebo (selüloz içermektedir) ile karşılaştırıldığında SKB'de 3,8 mmHg ve DKB'de 2,3 mmHg'lık önemli bir düşüş sağlanmıştır. Prehipertansiyonlu bireylerde MPH1 ile plasebo arasında KB'de önemli bir fark görülmemiştir. MPH2 (Methionine-Alanine-Proline, Leucine-Proline-Proline ve İPP içermektedir) grubunda prehipertansif bireylerde ve evre-1 hipertansiyonlu hastalarda KB değişmemiştir. Prehipertansiyon grubunda, MPH1 ve MPH2'nin günlük alımı KB değerini etkilememiştir. Süt protein hidrolizatlarının renin aktivitesi, anjiyotensin I ve II üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Fluegel et al. [174], normotansif, prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu toplam 71 kişide peyniraltı suyu proteinli içeceklerin günlük tüketiminin SKB, DKB, ortalama arter basıncı (MAP), nabız basıncı, ACE aktivitesi ve lipit değerleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Sonuçta peyniraltı suyu proteini ile takviye edilmiş içeceklerin günlük tüketiminin altı haftalık kontrollü müdahale sonrasında prehipertansif ve evre-1 hipertansif genç erişkinlerde KB'yi düşürdüğü bildirilmiştir. Yüksek DKB ve SKB'ye sahip genç erişkinlerde, peyniraltı suyu içeceğin tüketimi SKB, DKB ve MAP'ta önemli ölçüde sırasıyla, 8,0, 8,6 ve 6,4 mmHg kadar bir azalma sağlamıştır. Sadece yüksek SKB olan hastalarda, SKB önemli ölçüde (3,8 mmHg) azalmıştır. Peynir altı suyu içecekler aynı zamanda toplam ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını da anlamlı düzeyde azaltmıştır. Peyniraltı suyu proteinli içeceklerin, sadece daha önce yüksek KB olan kişilerde KB'yi düşürdüğü, normal KB olanlarda değişiklik olmadığı bildirilmiş ve bu bulguların peyniraltı suyu proteinli içeceklerin yüksek KB üzerinde bir normalleştirme etkisinin olduğu ve hipotansiyona neden olmadığını gösterdiği belirtilmiştir.

Usinger et al. [33], *L. helveticus* ile fermente edilmiş, VPP ve İPP içeren sütün prehipertansif ve sınırda hipertansiyonlu bireylerde KB'yi azaltıp azaltmadığını, fermente sütün ofis KB, kalp hızı ve lipitlerin plazma konsantrasyonları üzerindeki

etkisini araştırmak için, 8 hafta süren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya SKB 130–149 mmHg veya DKB 85–95 mmHg olan toplam 90 kişi dahil edilmiş ve rastgele 3 gruba ayrılmıştır: 300 ml fermente süt, 150 ml fermente süt, suni olarak asitlendirilmiş süt; plasebo 300 ml veya 150 ml. 24 saat ayaktan KB izlemine göre; SKB ve DKB zamanla azalmış ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı durum gündüz ve gece SKB’de gruplar arasında anlamlı bir fark olmaksızın zamanla bir düşüş görölmüştür. Sonuç olarak fermente sütün günlük alımının KB üzerinde önemli bir düşme sağlamadığı bildirilmiştir.

Xu et al. [14] 12 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) meta-analizi, prehipertansif ve hipertansif bireylerde KB üzerinde süt türevi peptitlerin etkilerini değerlendirmek için yapılmıştır. Japonya ve Finlandiya’da gerçekteştirilen bu çalışmalarda örneklem büyüklüğünün 17-144 arasında olduğu belirtilmiştir. Bu denemelerin toplamından (prehipertansiyon ve hipertansiyon birlikte) sonuçta fermente sütlerin tüketimi, SKB’yi 4,8 mmHg ve DKB’yi 2,2 mmHg azalttığı bulunmuştur. Prehipertansif bireylere göre hipertansiflerde SKB’de 2,4 mmHg daha düşük bir değer elde edilerek önemli bir fark olduğu tespit edilmiştir. Ancak, hipertansif hastalarda DKB’deki düşüş anlamlı bulunmamıştır. SKB ve DKB’deki azalmanın Japonya ve Finlandiya’da yapılan çalışmalarda benzer olduğu bildirilmiştir. Yapılan denemeler KB durumuna göre ayrıldığı zaman, hipotansif etkilerin prehipertansif bireylere göre hipertansif hastalarda daha büyük olduğu; hipotansif etkilerin müdahale uzadıca daha belirgin hale geldiği tespit edilmiştir.

Priip [175] tarafından yapılan bir meta analizde, süt tripeptitleri ve gıdadan türetilen diğer peptitlerin her ikisi de dahil olmak üzere Finlandiya ve Japonya’da yapılan 15 müdahale çalışmasının (bu 15 çalışmanın 13’ü süt türevi peptitler ile ilgilidir) tamamı 4 hafta sürmüştür. Peptitlerin SKB üzerinde 5,1 mmHg ve DKB üzerinde 2,4 mmHg’lık bir azalma ile önemli bir etkisinin olduğu bulunmuştur. Laktotripeptitler ile yapılan çalışmaların tabakalı bir meta analizi yapıldığında, sonuçların çok benzer olduğu bildirilmiştir; Bu çalışmalarda SKB’de 4,6 mmHg ve DKB’de 2.2 mmHg azalma olduğu bulunmuştur.

Cicero et al. [176] tarafından 14 deneme (n=1306), antihipertansif ilaç almayan, Avrupalı yetişkin bireylerden oluşan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü yapılan

çalışmaların meta analizi, Avrupalılarda İPP ve VPP'nin SKB üzerindeki etkisini değerlendirmek ve bu etkinin bazı belirleyicilerini keşfetmek için yapılmıştır. Avrupalı bireylerde İPP ve VPP'nin SKB üzerindeki etkisinin plasebodan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek olduğu; İPP/VPP ile SKB'deki azalmanın 1,28 mmHg ve DKB'deki azalmanın 0,59 mmHg olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta bu iki peptitin KB kontrolünde bir role sahip olabileceği bildirilmiştir.

Cicero et al. [15] tarafından yapılan 18 denemeden oluşan meta analizde SKB'de 3,73 mmHg, DKB'de 1,97 mmHg'lık bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu meta analizde, İPP/VPP'nin SKB üzerindeki etkisinin Asyalı bireylerde (-6.93 mmHg) Avrupalı bireylerden (-1.17 mmHg) daha güçlü olduğu görülmüştür. Bu durum, antihipertansif ilaçların etkili dozlarının etnik kökene göre değişmekte olduğu bulgusunu desteklemektedir.

Qin et al. [177] tarafından yapılan her hangi bir vazoaktif bileşen kullanılmayan, oral olarak tüketilen süt türevi peptitlerle (2,6–24,8 mg/gün) yapılan, 4–24 hafta süren, randomize kontrollü çalışmaların yer aldığı toplam 1919 bireyden oluşan meta analizde SKB'de ortalama 1,66 mmHg ve DKB'de ortalama 0,76 mmHg'lık bir azalma olduğu bildirilmiştir. 24 saatlik ambulator KB ölçümü analizlerinde SKB ve DKB'deki azalma sırasıyla 1,30 mmHg ve 0,57 mmHg olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu meta analizde SKB'deki düşmenin normotansiflere göre hipertansif hastalarda daha belirgin olduğu, bu durumun Japonya'da yapılan çalışmalarda daha sık görüldüğü, etnik açıdan bakıldığında Japonya'da yapılan çalışmalarda KB'deki düşmelerin daha çok olduğu ve bunun sebebinin ise doğu Asya'da Avrupa'ya göre süt ürünlerin daha az tüketildiği çalışma amacıyla ilave verilen süt türevi peptitlerle böyle bir sonucun çıkabileceği şeklinde açıklanmıştır.

Dong et al. [37] probiyotik fermente sütlerin KB üzerindeki etkisini 702 katılımcıyı içeren 14 randomize, plasebo kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak incelemişlerdir. Bu çalışmaların süresi 4 ile 24 hafta arasında değişmektedir. Probiyotik fermente sütler günde 100–450 gram ve kontrol grubunun çoğunda süt bazlı plasebo ürünler (örneğin suni asitlendirilmiş süt) kullanılmıştır. 8 çalışma hipertansif hastalar ile yapılmış; 3 çalışmada hastalar antihipertansif ilaç kullanmışlardır. Bu meta-analizde plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik fermente süt, SKB'de 3,10 mmHg ve DKB'de

1,09 mmHg gibi önemli bir azalma göstermiştir. Sonuçta probiyotik fermente sütlerin pre-hipertansif ve hipertansif hastalarda KB'yi düşürmede etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Fermente sütlerin SKB üzerindeki etkisinin hipertansif katılımcılarda normatansiflere göre biraz daha fazla olduğu analizlerde görülmüştür (sırasıyla -3,98'e karşılık -2,09 mmHg).

Fermente süt ürünleri ile yapılan bazı klinik çalışmalarda ise SKB veya DKB üzerinde herhangi bir önemli etki bulunmamıştır [33, 34, 158, 162, 166]. Engberink et al. [34], süt türevi peptitlerin (İPP ve VPP) KB'yi düşürücü potansiyelini incelemek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya sağlıklı ve hiçbir antihipertansif tedavi almayan yüksek SKB olan, 135 Hollandalı birey dahil edilmiştir. Bireyler günde 200 mL süt içeceği (konsantre fermente süt, enzimatik hidroliz ve kimyasal sentez ile elde edilen üç tedavi ürünü) ve plasebo içeceği almışlardır. Süt türevi peptitler SKB veya DKB'de önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Tedavi ve plasebo arasında 8 haftadaki değişimin ortalama farkı; konsantre fermente süt laktotripeptitler için 2,8 mmHg, enzimatik laktotripeptitler için -0,5 mmHg ve sentetik laktotripeptitler için 1,6 mmHg olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonunda DKB, evde ölçülen KB, 24 saatlik ayaktan KB, plazma ACE aktivitesi ve plazma anjiyotensin II'de önemli bir etkinin olmadığı belirlenmiştir.

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi [The European Food Safety Authority (EFSA)] Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler Paneli [Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)] EFSA (2009) peptitlerin antihipertansif etkileri üzerine bugüne kadar sunulan kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmış ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmiştir [178].

Peyniraltı suyu proteinleri ve peyniraltı suyu kaynaklı peptitler klinik denemelerde test edilmiştir [91]. Pins and Keenan [179], hidrolize peyniraltı suyu protein takviyesinin 6 haftalık tedavinin ardından prehipertansif veya evre-1 hipertansif bireylerin SKB'sini 8,0 mmHg ve DKB'sini 5,5 mmHg düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Buna karşılık, peyniraltı suyu tozu ile desteklenmiş süt içeceğinin 12 haftalık tüketim sonrasında hafif hipertansif bireylerde KB'yi düşürmediği bulunmuştur [166].

Recio et al. [180], RYLGY ve AYFYPEL peptitlerin hipertansif bireylerde KB'yi azaltabileceğini bildirmişlerdir. Bu peptitler ile zenginleştirilmiş bir yoğurt 71

hipertansif bireye (plasebo ve aktif maddeler grubu olarak ayrılmış) ve sadece aktif madde almış 50 normotansif gönüllüye ağızdan verilmiştir. 6 hafta sonra, plasebo ve normotansif her iki grupta KB’de önemli bir değişiklik tespit edilmez iken, hipertansif hastaların SKB değerlerinde dikkate değer bir azalma gözlenmiştir [91]. Ancak, peyniraltı suyu türevi peptitlerin muhtemel klinik yararlarını teyit etmek için daha fazla müdahale çalışmasına ihtiyaç vardır [12].

Çoğu klinik çalışmalarda birden fazla zaman diliminde (4-21 hafta) KB düşürücü etkiler değerlendirilmiştir [90]. Tedavi sonlandırıldığında, KB’nin 2-4 hafta içinde başlangıç değerlerine yavaş yavaş döndüğü gösterilmiştir [115, 164, 167, 181]. Hipertansif hastalarda süt türevi peptitlerin KB üzerindeki ilk önemli etkisi 3,8 mg/gün gibi düşük dozlarda tedavi edildikten 1-2 hafta sonra gözlenmiş olup tedaviden 8-12 hafta sonra en yüksek değerlere ulaşmıştır [90, 182].

Farklı KB kategorilerinde laktotripeptitlerin etkinliği ile ilgili olarak antihipertansif ilaç kullanan veya kullanmayan, hafif hipertansiyonu olan hastalarda, yüksek-normal KB ve normal KB olan kişilerde, klinik çalışmalar yapılmıştır. Sano et al. [183], hafif hipertansif, yüksek-normal KB ve normal KB’yi içeren üç farklı KB kategorisinden oluşan bir deneme yapmışlardır. 4 hafta boyunca hafif hipertansif grupta hem SKB’de (7,7 mmHg) hem de DKB’de (6,4 mmHg) anlamlı bir azalma olmuştur. Yüksek normal grupta, SKB ve DKB, sırasıyla 3,6 ve 1,8 mmHg’lık bir azalma eğilimi göstermiş, normal KB olan grupta hiçbir değişiklik olmamıştır.

Aihara et al.[13] ılımlı hipertansiyonu olan bireylerde, 4 haftalık tedavinin sonunda SKB’de 11,2 mmHg ve DKB’de 6,5 mmHg’lık bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek-normal KB’ye sahip kişilerde, plasebo ile karşılaştırıldığında SKB 3,2 mmHg ve DKB 5,0 mmHg azalmıştır. Bu çalışmalar başlangıç KB yüksekliği ile peptitlerin etkinliği arasında pozitif bir ilişkiyi göstermiştir. Böylece laktotripeptitlerin sadece yüksek KB’de etkili olduğu ve normal KB değerlerinde etkili olmadığı bildirilmiştir [90].

1.7.2.1. Süt türevi peptitlerin KB’ye etkileri ve etnik köken

Yaş ve etnik köken gibi kişisel özellikler KB’yi etkileyebilir. Halk sağlığı çalışmaları hipertansiyon prevalansının farklı ırksal gruplarda farklı olduğunu göstermektedir.

Dünya çapında hipertansiyon prevalansının özellikle Latin Amerika ve Karayipler'de daha yüksek; Japonya hariç bazı Asya ülkelerinde ise daha düşük olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, süt türevi peptitlerin Japon çalışmalarında gösterilen etkileri Fin çalışmalarında rapor edilenden daha fazladır. Bununla birlikte, Japon ve Kafkaslar arasında bir dizi farklılıklar (örneğin süt tüketimi gibi özellikle beslenme faktörleri) süt türevi peptitlere karşı KB'deki farklı cevaplardan sorumlu olabilir. Japonya'da süt ve ürünlerinin ortalama tüketimi diğer endüstri ülkelerine göre %57 daha düşüktür. Bu popülasyonda süt ürünlerinin düşük alımı hem müdahale ve hem de plasebo gruplarında görülen belirgin antihipertansif etkisini açıklayabilir. Fermente sütler ile yapılan girişimsel çalışmalarda antihipertansif etki ve çalışma yapılan alan arasında bir ilişki görülmektedir [90].

Tablo 1.5'de süt türevi peptitlerin antihipertansif etkileri üzerine yapılan insan çalışmaları yer almaktadır. İnsan çalışmalarının çoğunda spesifik süt proteini hidrolizatları veya fermente süt ürünlerinin tüketiminden sonra KB'de ya değişme olmamış ya da orta derecede bir azalma görülmüştür.

Tablo 1.5. Fermente süt ürünlerinin antihipertansif etkileri üzerine yapılan insan çalışmaları [37, 86, 90]

		Bireylerin özellikleri				Tedavi						
Çalışma dizaynı	Süre (hafta)	Sayı ve cinsiyet	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Başlangıç KB* (SKB/DKB)	Tripeptit kaynağı	Formül	SKB değişimi (mmHg)	Önemli	DKB değişimi (mmHg)	Önemli	Kaynak
R, p-k, ç-kör, paralel	8	10 (3 E, 7 K) Test grubu 7 (2 E, 5 K) Plasebo grubu	49 46	27·3 27·0	148/94 148/93	<i>L. helv.</i> <i>LBK-16 H</i>	1 X 150 ml Tripeptit içeren fermente süt	10·8	E	6·9	E	[164]
R, p-k, ç-kör, paralel	21	22 (10 E, 12 K) Test grubu 17 (9 E, 8 K) Plasebo grubu	51 48	85·6 kg 77·6 kg	155/97 152/96	<i>L. helv.</i> <i>LBK-16 H</i>	1 X 150 ml Tripeptit içeren fermente süt	5·9 ortalama 6·7	H E	3·7 ortalama 3·6	H H	[18]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	9 E Test grubu 9 E Plasebo grubu 13 (10 E, 3 K) Test grubu 13 (10 E, 3 K) Plasebo grubu	54 55 35 37	64 kg 67 kg 64 kg 66 kg	157/102 156/102 118/77 119/78	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i> <i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i>	1 X 100 g süt içeceği 1 X 100 g süt içeceği	7·6 ~4	H H	2 ~3	H H	[167]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	31 (16 E, 15 K) Test grubu 33 (17 E, 16 K) Plasebo grubu	51 49	25·4 24·7	148/94 148/95	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i>	2 X 150 g süt içeceği	13	E	8·4	E	[184]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	16 (8 E, 8 K) Test grubu 16 (7 E, 9 K) Plasebo grubu	52 50	25·2 24·0	157/94 158/95	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i> + <i>CM4</i>	1 X 120 g süt içeceği	12·1	E	5·8	H	[182]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	15 (6 E, 9 K) Test grubu 15 (6 E, 9 K) Plasebo grubu	52 51	23·0 24·7	158/93 157/93	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i> + <i>L. helv.</i> <i>CM4</i>	1 X 160 g süt içeceği	13·2	E	7·8	E	[115]

R, p-k, ç-kör, paralel	12	53 (17 E, 36 K) Test grubu 53 (17 E, 36 K) Plasebo grubu	39 38	22·0 22·0	134/79 135/78	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i> + <i>L. helv.</i> <i>CM4</i>	2 X 150 g süt içeceği	4	E	3·5	E	[181]
R, p-k, ç-kör, paralel	10	53 (35 E, 18 K) Test grubu 55 (34 E, 21 K) Plasebo grubu	51 55	28·6 28·3	133/83 130/80	<i>L. helv.</i> <i>LBK-16H</i>	2 X 150 ml süt içeceği	4·1 2	E (amb) H (ofis)	1·8 1	E H	[114]
R, p-k, ç-kör, paralel	4	23 E Test grubu 23 E Plasebo grubu	44 49	25·1 24·8	148/95 145/92	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i>	1 X 160 g Fermente süt içeceği	1·5	H	1·7	H	[17]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	17 (4 E, 13 K) Test grubu 13 (4 E, 9 K) Plasebo grubu	77 73	19·1 21·9	159/89 151/87	<i>L. helv.</i> + <i>S. cer.</i>	1 X 95 ml fermente süt içeceği	9·7	H	4·4	H	[163]
R, p-k, ç-kör, paralel Cross-over	10 7	30 (18 E, 12 K) Test grubu 29 (18 E, 11 K) Plasebo 17 (10 E, 7 K) Plasebo Test 22 (14 E, 8 K) Test Plasebo	51 54 55 52	29·0 28·1 28·8 28·9	153/98 157/98 159/98 151/97	<i>L. helv.</i> <i>LBK-16H</i>	1 X 150 ml fermente süt içeceği	2·3 12·3	H E	0·5 3·7	H H	[19]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	35 (23 E, 12 K) Fermente LTP 32 (22 E, 10 K) Enzimatik LTP	59 54	26·9 26·8	140–159 SKB veya 90–99 DKB (%49) 140–159 SKB veya 90–99 DKB (%44)	Belirtilme miş	1 X 200 ml Yogurt içeceği	2·8 (ofis) - 0·9 (ev) -0·5(ofis.)	H H	2·2 (ofis) RE -0·01 (ofis)	H H	[34]

		36 (23 E, 13 K) Sentetik LTP	60	27.0	140–159 SKB veya 90–99 DKB (%44)			-1.8 (ev) 1.6 (ofis)	H	RE -0.01 (ofis)	H	
		32 (20 E, 12 K) Plasebo	59	26.8	140–159 SKB veya 90–99 DKB (%44)			0.6 (ev)	RE	RE	RE	
R, p-k, ç-kör, paralel	24	44 (27 E, 17 K) Plasebo grubu 45 (27 E, 18 K) Test grubu	49 49	28.5 27.6	151/95 155/94	<i>L. helv.</i> <i>LBK-16H</i>	1 X 200 ml	-2.6 -4.6	H E	-1.7 -3.7	H E	[171]
R, p-k, ç-kör, paralel	8	30 (14 E, 16 K) Plasebo grubu 60 (16 E, 24 K) Test grubu	54 53	26.0 26.5	134/94 134/95	<i>L. helv.</i> <i>Cardi 04</i>	1x300ml Fermente süt	-3.8 -7.75	H H	-3.95 Toplam etki	H H	[185]

R, randomize; p-k, plasebo kontrollü; ç-kör, çift kör; K, kadın; E, erkek; KB, Kan basıncı; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; *L. helv.* , *Lactobacillus helveticus*; *S. cerv.*, *Saccharomyces cerevisiae*; LTP, laktotripeptitler; E, evet; H, hayır; RE, rapor edilmemiş

* Bireylerin hipertansiyon derecesi (SKB/DKB): optimal 120/80 mmHg; normal 130/85 mmHg; yüksek-normal 130–139/85–89 mmHg; ılımlı/hafif 140–159/90–99 mmHg; orta 160–179/100–109 mmHg; şiddetli/ağır 179/109 mmHg.

2. BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Yöntem

Araştırma yeni tanı hipertansif hastalarda yapılmış olan tanımlayıcı prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu bireyleri seçmek için, JNC 7 sınıflaması kullanılmıştır [11].

JNC 7 klavuzuna göre 18 yaş ve üstü bireyler için KB sınıflandırması yer almaktadır. JNC 7 klavuzunda SKB'nin 120-139 mmHg, DKB'nin 80-89 mmHg arasında bulunması prehipertansiyon; SKB'nin 140-159 mmHg, DKB'nin 90-99 mmHg arasında bulunması ise evre-1 (ılımlı) hipertansiyon olarak adlandırılmıştır. Kişinin SKB ve DKB değerlerinin farklı evrelere uyması halinde yüksek olan evre kabul edilmiştir.

Çalışmaya katılacak toplam denek sayısının belirlenmesinde prehipertansif ve evre-1 hipertansiyon hastalarında SKB ortalama ve standart sapmasının 140 ± 7 olduğu dikkate alınmış ve 2 grup arasında 6 mmHg'lık farkı %95 güven düzeyinde ve %90 güçle göstermek üzere hesaplama yapılmıştır. Buna istinaden her bir grupta 25'er kişi olmak üzere toplam 75 kişinin çalışma kapsamına dahil edilmesine karar verilmiştir.

2.1.1. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- > 18 yaş erişkin hastalar
- Yeni tanı prehipertansif (120-139 mmHg SKB ve 80-89 mmHg DKB) hastalar
- Yeni tanı evre-1 hipertansif (140-159 mmHg SKB ve 90-99 mmHg DKB) hastalar
- Çalışmaya katılmaya istekli onam formu imzalamış hastalar

2.1.2. Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalar
- Farmakolojik tedavi alan hastalar (KB düşürücü etkisi olan ilaçlar)
- Çalışmaya katılmak istemeyen onam formu imzalamayan hastalar
- Koroner kalp yetmezliği, diyabet, inme, miyokard infarktüs (MI) ve diğer komorbiditeleri olan hastalar
- Süt alerjisi, laktoz intoleransı olan hastalar
- Alkol bağımlılığı olan hastalar
- Hamile veya emziren kadınlar
- Sekonder hipertansiyon hastaları
- Evre-II hipertansif hastalar

Çalışmada deneklerde yapılan testler başlangıç ve çalışma sonunda yapılmış olup görüşmeler test öncesi ve çalışma bitiminde gerçekleştirilmiştir.

Deneklerin çeşitli sebeplerle tamamlayamama durumuna karşı çalışmaya 86 kişi ile başlanmış; çalışma kriterlerine uyulmaması sonucu (5 kişi diyetle uyamama, 3 kişi çalışmaya devam edememe, 2 kişi ürünleri düzenli tüketmeme ve ilaç kullanmaya başlama, 1 kişi hamile kalma) 75 kişi ile bitirilmiştir. 75 hasta verileri kullanılarak istatistiki analiz yapılmıştır.

Kardiyoloji polikliniklerinde ilaç tedavisi başlanmayan, diyet polikliniğine yönlendirilen hastalara onam formu imzalandıktan ve hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra diyet tedavisi başlanmıştır.

2.1.3. Çalışmada yapılan uygulamalar

- KB, kan testi, idrar tahlili ve hastalık durumu hakkında bireylerin tıbbi muayeneleri ve görüşmeleri Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde yapılmıştır
- İlaç başlanmama kararı verilen ve diyet polikliniğine yönlendirilen hastalar ile bire bir görüşülmüştür
- Hastanın yaş, boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça ölçümleri alınmıştır
- Hastaların beslenme öyküsü alınmış ve her hasta için diyet listesi oluşturularak diyet eğitimi verilmiştir

- Diyet eğitiminde her hastaya DASH diyeti (sebze ve meyve miktarı artırılmış, tuz azaltılmış, fiziksel aktivite artırılmış bir beslenme programı) tavsiye edilmiştir
- Bu tavsiyelere uyabileceğini belirtenler arasında gruplama yapılmıştır
- Hastaların DASH diyetlerine ilave olarak bir gruba kefir, bir gruba probiyotik yoğurt, bir gruba (kontrol) ev yapımı veya ticari olarak temin edilebilen normal yoğurt tüketimleri yönünde diyetleri planlanarak eğitim verilmiştir
- İki aylık süre boyunca diyet uygulamasına devam edilmiştir
- Diyet uygulamasından sonra hastalarla birebir görüşülerek diyetle uyup uymadıkları tespit edilmiştir
- Diyet sonrasında hastaların kan testi, idrar tahlili, vücut ağırlığı, bel, kalça ve tansiyon ölçümleri alınmıştır

Çalışmada yapılan uygulamalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Çalışmada yapılan uygulamalar

UYGULAMALAR	I.GRUP	II. GRUP	KONTROL GRUBU
Diyet öncesi yapılan ölçümler (hastaların kan testi, idrar tahlili vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel , kalça çevresi ve tansiyon ölçümleri)	+	+	+
Verilecek diyet	DASH diyeti + probiyotik yoğurt (200ml)	DASH diyeti + Kefir (200ml)	DASH diyeti+normal yoğurt (200ml)
Diyetin uygulama süresi	2 ay	2 ay	2 ay
Diyet sonrası yapılacak ölçümler (kan testi, idrar tahlili, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi ve tansiyon ölçümlerinin tekrarı)	+	+	+

Diyet eğitiminde hastanın yaş, boy, vücut ağırlığı , VKİ ölçüleri dikkate alınarak her bir hasta için günlük tüketilmesi gerekli enerji, karbonhidret, yağ değerleri hesaplanmış ve günlük hangi besin gruplarından ne kadar tüketileceği oluşturulan diyetle belirtilmiştir. Diyet ile ayrıntılı bilgi Ek 1’de verilmiştir.

Tedavinin sonunda olası yan etkiler ile ilgili semptomları belirlemek amacıyla hastalarla birebir görüşülmüş, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, geğirme, mide ağrısı, şişkinlik, gaz, kabızlık, ishal, ağız kuruluğu, tat almada değişme, kuru öksürük, egzema ve cilt şikayetleri tespit edilmeye çalışılmıştır.

2.2. Ölçümler

KB, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, kan testi ve hastalık durumu hakkında bireylerin tıbbi muayeneleri ve görüşmeler Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesin’de gerçekleştirilmiştir.

2.2.1. Antropometrik ölçümler

Vücut kompozisyonu ağırlık, boy, vücut kütle indeksi, bel-kalça oranı, karın çevresi ölçümü yoluyla analiz edilmiştir. Her ziyarette bireylerin ölçümleri alınmıştır. Vücut kütle indeksi (VKİ) çalışmanın başında ve sonunda hesaplanmıştır.

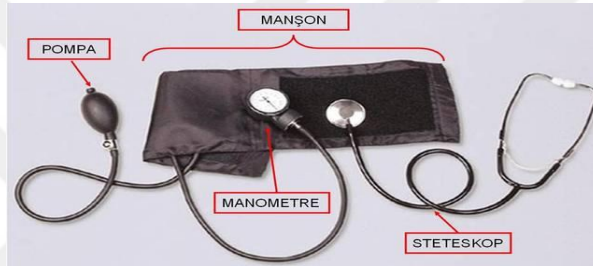
Tedaviden bir gün önce bireylerin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümleri alınmış ve tedavi bitiminde de tekrar edilmiştir. Vücut ağırlığı ölçümleri alınırken bireylerin ayakkabı, çanta, kemer, saat ve takıları çıkartılmış; pantolon, etek, bluz, tişört, gömlek gibi giysiler ile ölçüm yapılmıştır. Bireylere sonraki ölçümler için benzer kıyafetlerle gelmeleri bildirilmiştir.

Vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi/body mass index (BMI) (kg/m^2) Tanita (Tanita Body Composition Analyzer Type: BC-418 MA) kullanılarak ölçülmüştür. Boy uzunluğu cm cinsinden sabit boy (yükseklik) ölçer ile alınmıştır. Vücut kütle indeksi genel yağlanmayı değerlendirmek için kullanılmıştır. Bel-kalça oranını hesaplamak için, bel ölçüsü gövde dar kısmından ve kalça çevresi ölçüsü için kalça/kalça maksimal çevresi alınmıştır. Karın çevresi ölçüleri iliak üstünden yatay alınmıştır. Bütün ölçümlerde mezura kullanılmıştır.

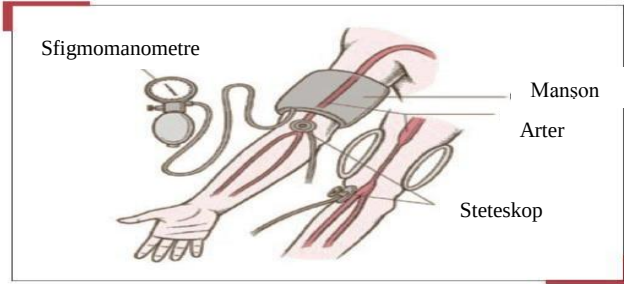
2.2.2. KB ölçümleri

KB ölçümleri civalı sfigmomanometre (Erka D-83646 Bad Tölz Perfect Aneroid Germany) kullanılarak sol koldan, kalp seviyesinde ölçülmüştür ve hemşire tarafından ölçüm gerçekleştirilmiştir. Başlangıç değerleri ölçümleri tedaviden 1 gün önce ve sonuç değerleri tedavi bitiminde son gün alınmıştır.

Bireyler saat 8.00-11.30'da aç karnına kliniği ziyarete geldiklerinde KB ölçümü yaptırmadan 30 dakika önce, sigara, alkol, kafein almadığından emin olduktan sonra ölçüm yapılmıştır. Manşon uzunluğu 12-13 cm; genişliği 35 cm olup, manşon kalp seviyesinde tutulmuştur. KB klinikte 5-6 dakika rahat bir pozisyonda oturarak dinlendikten sonra, bireylerin hareket etmemeleri ve konuşmamaları sağlanarak, giyinik olarak sol kolun üzerinde oturma pozisyonunda, 1-2 dakika aralıkla iki kez ölçülmüştür. Manşon tamamen boşaltıldıktan sonra tekrar ölçüm yapılmış, iki ölçüm birbirinden çok farklı ise üçüncü bir ölçüm yapılmıştır. SKB ve DKB'lerin ortalama değerleri alınmıştır. İlk duyulan ses SKB, sesin kaybolması DKB değeri olarak kaydedilmiştir.



Resim 2.1.a. Civalı sfigmomanometre parçaları. <https://www.google.com.tr> 'den alınmıştır.



Resim 2.1.b. Civalı sfigmomanometrenin takılışı. <https://www.google.com.tr> 'den alınmıştır.



Resim 2.2. Ofis KB için ölçüm yaptığımız civalı sfigmomanometre. (Erka D-83646 Bad Tölz Perfect Aneroid ,Germany).

2.2.3. Ayaktan KB izlemi

Ayaktan KB izlemi ile ölçülen KB değerleri hastane ortamındaki KB'den genel olarak (yaklaşık 5-12/5-7 mmHg) daha düşüktür [21, 22]. Bazı kişilerin ambulator ya da ev KB değerleri normal olmasına karşılık sağlık merkezinde ölçülen KB değerleri yüksek çıkmaktadır. Bu durum genel olarak beyaz önlük hipertansiyonu olarak bilinmektedir [20, 21, 186].

Genellikle doktor ofisinde alınan KB ölçümlerini etkilediği bilinen "beyaz önlük" etkisini önlemek için ayaktan KB izlemi yapılmaya karar verilmiştir. Bu yöntemin en önemli avantajı 24 saatlik ortalama KB hakkında bilgi sağlaması, ölçülen bu değerlerin çok daha yüksek derecede stabilizeye ve tekrarlanabilirliğe sahip olabilmesidir. Beyaz önlük (uyarıcı etki) ya da plasebo etkisinin çok az veya hiç olmaması nedeniyle tedavi ile sağlanan KB değerlerini yansıtmakta klinik ölçümlere göre daha üstün olduğu kabul edilir [20].

2.2.4. Ayaktan KB ölçümünün avantaj ve dezavantajları

Avantajları:

- Beyaz önlük hipertansiyonunun tespit edilebilmesi
- 24 saat boyunca KB ve nabız ölçümünün yapılabilmesi
- Günlük KB değişikliklerinin uyku dönemi dahil ölçümü
- Günlük aktiviteler esnasında KB ve nabız ölçümünün yapılması
- Uyarıcı ve plasebo etkisinin olmaması
- Hedef organ hasarının daha iyi öngörülmesi
- Klinik ölçümlerin prognozu öngörmesine yardımcı olması

Dezavantajları:

- Maliyet ve malzeme temininde zorluklar
- Ses ya da konforu bozması nedeniyle günlük aktivitelerde kısıtlamalar (uyku kalitesi)
- Sınırlı veri
- Hastanın verilerini değerlendirecek sınırlı klavuz ya da bilginin bulunması [20, 21].



Resim 2.3: Holter cihazının parçaları. <https://www.google.com.tr>'den alınmıştır.



Resim 2.4: Çalışma için kullandığımız holter cihazı ve holter cihazının takılışı (Delmar Reynolds GmbH, Germany)

Çalışma dönemlerinin başında ve sonunda otomatik bir 24 saatlik KB kaydedici (Delmar Reynolds GmbH, Germany) ile ölçüm yapılmıştır. Ölçümler için sabah saat 9.00-11.00 arasında çalışma merkezinde hemşire tarafından takılan cihazlar ertesi günün aynı saatinde çıkartılarak bilgisayarda okumalar yapılmıştır. Ayaktan KB izleminde normal KB değeri 125/80 mmHg'dır. Bu yöntemle genellikle 30 dakikada bir otomatik olarak KB ölçülür. 24 saatlik ortalama, gündüz (saat sabah 9.00 - akşam 21.00) ve gece (saat akşam 21.00 - sabah 9.00) değerleri bilgisayarda hesaplanmıştır. Bilgisayardan elde edilen verilerde 24 saatlik okumaların yanısıra toplam ortalama sistol ve diyastol; gündüz ortalama sistol ve diyastol; gece ortalama sistol ve diyastol; gece düşmesi olarak bilinen dipper/non dipper durumları yer almaktadır. Ek 2'de bir hastaya ait 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapan holter cihazından elde edilen veriler sunulmuştur. Okumaların en az %80'i başarılı ise ölçüm kabul edilmiştir; aksi halde ölçüm tekrar edilmiştir.

2.3. Materyal

2.3.1. Test ve kontrol ürünleri

Gönüllü bireyler seçildikten sonra, normal yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirden kişi başına günde 200 ml tüketmeleri tavsiye edilmiştir. Bireylerin diyetle uyumları birebir görüşmelerde teyit edilmiştir. Probiyotik yoğurt ve kefir yerel marketlerden temin edilmiştir. Yoğurt ev yapımı veya marketlerden temin edilmiştir. Çalışmada Activia probiyotik yoğurt (Danone, Kırklareli) ve İçim marka kefir (Ülker, Sakarya, Türkiye) kullanılmıştır. Probiyotik yoğurt ve kefir sade veya meyveli olarak piyasada satılmaktadır. Etiket bilgisine göre probiyotik yoğurtta pastörize ve homojenize inek sütü, yoğurt kültürü ve probiyotik bakteri (Activia mayası *Actiregularis* en az 1×10^6 kob/g) bulunmaktadır. Kefirin ise; etiketinden yarım yağlı inek sütü, su, kefir kültürü ve probiyotik mikroorganizma (en az $2,5 \times 10^8$ kob/g) kullanılarak üretildiği anlaşılmaktadır. Probiyotik yoğurt ve kefirin besin ögeleri ve miktarları Tablo 2.2’de görülmektedir.

Tablo 2.2. Probiyotik yoğurt ve kefirin besin ögeleri ve miktarları

	Probiyotik yoğurt (100 g)	Kefir (100 ml)	Yoğurt (Kaymaklı)
Enerji (kkal)	67,1	38	77
Yağ (g)	3,5	2	5
Karbonhidrat (g)	5,2	4,8	2,93
Protein (g)	3,7	2,7	4,91
Kalsiyum (mg)	134	97	126

2.3.2. Kan numuneleri

Klinik laboratuvar testleri tarama ve tedavinin sonunda gerçekleştirilmiştir. Kan örnekleri bir gecelik (8 saat) açlıktan sonra tedaviden önce ve çalışma sonunda her bir denek için ayrı ayrı alınmıştır. Klinik laboratuvar testleri Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarlarında analiz edilmiştir.

Serum lipitleri (toplam kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit) ve laboratuvar analizleri (serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin, glukoz)

yapılmıştır. Hemoglobin değeri sodyum lauryl sülfat ile fotometrik olarak Sysmex otomatik cihazında (Sysmex Automated Hematology Analyzer XN-10, Chuo-ku Kobe, Japan); üre düzeyleri, üreaz (kinetik) metodu ile; kreatinin düzeyleri, alkalın pikrat (kinetik) metodu ile; serum sodyum (Na) ve potasyum değerleri (K) iyon selektif elektrod (indirek) metodu ile; glukoz düzeyleri hekzokinaz metodu ile; kolesterol düzeyleri, kolesterol oksidaz metodu ile; trigliserit düzeyleri, Lip/GK kolorimetrik metodu ile; HDL düzeyleri, Direct: nonimmunological reagent yöntemi ile spektrofotometrik olarak Beckman CX/LX/DX (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) cihazı kullanılarak belirlenmiştir. LDL-kolesterol değerleri: $\text{Kolesterol} - (\text{TG}/5 + \text{HDL} - \text{K})$ formülüyle; VLDL-kolesterol değerleri: $\text{TG}/5$ formülüyle hesaplandı (Trigliserid değeri 400 mg/dl'nin üzerinde olan numunelerde LDL kolesterol düzeyi otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle ölçüldü).

2.4. Etik Koşullara Uyum

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu (Konya, Türkiye) tarafından onaylandı. Etik kurul raporu Ek 3'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Onam formu Ek 4'te sunulmuştur.

2.5. İstatistiksel Yöntem

Araştırma kapsamında hastalarda; kontrol grubu, probiyotik yoğurt grubu ve kefir grubu olmak üzere 3 farklı uygulama gerçekleştirilmiştir. Her bir uygulama için 25 hastanın verileri kullanılmıştır. Çalışmada verilerin analizinde SPSS 19 paket programından yararlanılmıştır. Grupların kendi içerisinde uygulama öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla bağımlı örneklem t-testi (paired sample t-test) ve gruplar arasındaki farklılığı ortaya koymak amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farklılığın hangi iki grup arasında olduğunu belirlemek amacıyla Tukey testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde manidarlık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

3. BÖLÜM

BULGULAR

Bu çalışmada fermente süt ürünleri olarak yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirin pre hipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde KB, bazı biyokimya parametreleri ve lipidlerin plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Araştırmaya yeni tanı almış prehipertansif (120-139 mmHg SKB ve 80-89 mmHg DKB) hastalar ve evre-1 hipertansif (140-159 mmHg SKB ve 90-99 mmHg DKB) bireylerden her hangi bir antihipertansif ilaç kullanmayanlar dahil edilmiştir. Toplam 86 katılımcıdan 11'i çeşitli nedenlerden dolayı (diyete uyamama, çalışmaya devam edememe, ürünleri düzenli tüketmeme, ilaç kullanmaya başlama, 1 kişi hamile kalma) çalışmadan ayrılmıştır. Prehipertansif ve evre-1 hipertansiyon hastalarından her bir grupta 25'er kişi olmak üzere toplam 75 hasta ile çalışma sonlandırılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin başlangıçtaki klinik özellikleri Tablo 3.1'de sunulmuştur. Araştırma kapsamında hastalarda ticari ve ev yapımı yoğurt tüketenler kontrol grubu, probiyotik yoğurt grubu ve kefir grubu olmak üzere 3 farklı uygulama gerçekleştirilmiştir. 2 ay süre ile yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirde kişi başına günde 200 ml tüketilmiştir.

Çalışmada hipertansiyon üzerinde kilo kaybının etkisinden başka yaş, cinsiyetin de etkisi olduğundan bu kriterlere de bakılmıştır. Her üç grupta da bireylerin çoğunu kadın hastalar oluşturmaktadır. Yaş ortalamaları probiyotik yoğurt grubunda 48,6; kefir grubunda 47,9 ve kontrol grubunda 53,4'tür.

Tablo 3.1. Bireylerin başlangıçtaki klinik özellikleri

	Probiyotik yoğurt grubu (n=25)	Kefir grubu (n=25)	Kontrol grubu (n=25)
Cinsiyet, kadın, n (%)	18K (72)	15K (60)	15K (60)
Ortalama yaş (yıl) ±standart sapma	48.6±11,87	47.9±11,52	53.4±9,43

3.1. Ofis (SKB ve DKB) ve 24 saatlik KB ölçümleri

Ofis KB, civalı sfıgmomanometre kullanılarak ölçülmüştür. Genellikle doktor ofisinde alınan KB ölçümlerini etkilediğı bilinen "beyaz önlük" etkisini önlemek için ayakta KB izlemi de (holter cihazı ile yapılan ölçüm) yapılmıştır. Bu yöntemle 24 saat boyunca KB ve nabız ölçümü yapılabilmektedir. Çalışma dönemlerinin başında ve sonunda otomatik bir 24 saatlik KB kaydedici ile ölçüm yapılmıştır.

Kontrol grubu için uygulama öncesi ve sonrası kendi içerisindeki KB ölçüm sonuçları Tablo 3.2’de verilmiştir. Tablo 3.2’ye göre kontrol grubunda ofis SKB değeri ortalama 142,2 mmHg’dan 193,6 mmHg’ya çıkarken ofis DKB’de ortalama 2 mmHg’lık bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Toplam ortalama diyastol, gündüz ortalama diyastol, gece ortalama diyastol değerlerinde azalmalar tespit edilmiş olup uygulama öncesi ve sonrası değerler arasındaki bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmada gözlenen diğer değişkenlerin test öncesi ve sonrası değerleri arasında da azalmalar olmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3.2. Kontrol grubuna ilişkin uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları

Değişkenler	N	$\bar{X}$	ss	korelasyon	P
Ofis SKB– test öncesi	25	142,20	8,42	.205	.380
Ofis SKB – test sonrası	25	193,60	28,89		
Ofis DKB – test öncesi	25	86,20	6,96	.486	.134
Ofis DKB – test sonrası	25	84,20	5,53		
Toplam ortalama sistol – test öncesi	25	130,20	10,98	.596	.060
Toplam ortalama sistol – test sonrası	25	126,60	8,90		
Toplam ortalama diyastol – test öncesi	25	78,36	8,14	.764	.005
Toplam ortalama diyastol – test sonrası	25	74,96	7,66		
Gündüz ortalama sistol – test öncesi	25	134,48	12,14	.547	.052
Gündüz ortalama sistol – test sonrası	25	130,12	9,91		
Gündüz ortalama diyastol – test öncesi	25	81,96	8,51	.650	.021
Gündüz ortalama diyastol– test sonrası	25	78,56	7,78		
Gece ortalama sistol – test öncesi	25	121,56	10,08	.458	.199
Gece ortalama sistol – test sonrası	25	118,96	8,66		
Gece ortalama diyastol – test öncesi	25	70,84	7,82	.747	.048
Gece ortalama diyastol– test sonrası	25	68,52	7,78		

Kefir grubu için uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları Tablo 3.3'te verilmiştir. Kefir grubu için ofis SKB, ofis DKB ve holter ile yapılan KB ölçüm sonuçlarında (toplam ortalama sistol, toplam ortalama diyastol, gündüz ortalama sistol, gündüz ortalama diyastol, gece ortalama sistol, gece ortalama diyastole ilişkin) başlangıç değerlerine kıyasla azalmalar görülmüştür. Ofis SKB ve DKB'deki azalmalar sırasıyla 10/5,6 mmHg'dır. Yine toplam ortalama sistol ve toplam ortalama diyastol değerlerindeki azalmalar sırasıyla 3,9/3,1 mmHg'dır. Uygulama öncesi ve sonrası değerler arasındaki bu farklılık (azalmalar) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 3.3. Kefir verilen gruba ilişkin uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları

Değişkenler	N	$\bar{X}$	ss	korelasyon	p
Ofis SKB – test öncesi	25	136,20	7,11	.534	.001
Ofis SKB – test sonrası	25	126,20	5,64		
Ofis DKB – test öncesi	25	86,40	4,68	.460	.00
Ofis DKB – test sonrası	25	80,80	2,36		
Toplam ortalama sistol – test öncesi	25	129,32	11,39	.619	.046
Toplam ortalama sistol – test sonrası	25	125,40	9,53		
Toplam ortalama diyastol – test öncesi	25	79,40	7,21	.547	.030
Toplam ortalama diyastol – test sonrası	25	76,28	6,95		
Gündüz ortalama sistol – test öncesi	25	134,96	13,03	.591	.035
Gündüz ortalama sistol – test sonrası	25	130,12	10,35		
Gündüz ortalama diyastol – test öncesi	25	83,64	8,30	.460	.038
Gündüz ortalama diyastol – test sonrası	25	80,12	7,01		
Gece ortalama sistol – test öncesi	25	120,44	11,03	.544	.048
Gece ortalama sistol – test sonrası	25	116,24	9,98		
Gece ortalama diyastol – test öncesi	25	72,28	7,20	.486	.027
Gece ortalama diyastol – test sonrası	25	68,64	7,94		

Probiyotik yoğurt grubu için uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları Tablo 3.4'te verilmiştir. Probiyotik yoğurt grubu için ofis SKB'de 7,2 mmHg ve ofis DKB'de 4,6 mmHg'lık azalmalar olduğu görülmüştür. Bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Holter ile elde edilen KB değerlerinde de başlangıç değerlerine göre azalmalar olmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3.4. Probiyotik yoğurt verilen gruba ilişkin uygulama öncesi ve sonrası KB ölçüm sonuçları

Değişkenler	N	$\bar{X}$	ss	korelasyon	P
Ofis SKB – test öncesi	25	141,00	7,90	.656	.001
Ofis SKB – test sonrası	25	133,80	7,67		
Ofis DKB – test öncesi	25	87,40	5,79	.713	.001
Ofis DKB – test sonrası	25	82,80	6,62		
Toplam ortalama sistol – test öncesi	25	131,28	12,19	.495	.128
Toplam ortalama sistol – test sonrası	25	127,64	10,61		
Toplam ortalama diyastol – test öncesi	25	78,32	7,07	.540	.210
Toplam ortalama diyastol – test sonrası	25	76,64	6,46		
Gündüz ortalama sistol – test öncesi	25	135,40	12,15	.473	.089
Gündüz ortalama sistol – test sonrası	25	131,12	11,28		
Gündüz ortalama diyastol – test öncesi	25	81,80	7,46	.521	.222
Gündüz ortalama diyastol – test sonrası	25	80,00	7,19		
Gece ortalama sistol – test öncesi	25	123,60	14,03	.466	.318
Gece ortalama sistol – test sonrası	25	120,88	11,42		
Gece ortalama diyastol – test öncesi	25	71,80	7,75	.407	.256
Gece ortalama diyastol – test sonrası	25	69,92	7,04		

2 ay süren çalışma sonunda ofis SKB değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kefir grubunda (-10 mmHg; $P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda (-7,2 mmHg; $P<0.01$) görülmüştür.

Ofis SKB kontrol grubunda ortalama 142,20 mmHg'dan 133,80 mmHg'ya çıkmıştır ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ofis SKB değerleri bakımından kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılık; kontrol ($\bar{x}=136,40$ mmHg) ve kefir grubu ($\bar{x}=126,6$ mmHg) ile probiyotik yoğurt ($\bar{x}=133,80$ mmHg) ve kefir grupları ($\bar{x}=126,60$ mmHg) arasında olup anlamlı bulunmuştur ($P<0.01$).

Ofis DKB'de her üç grupta da azalma olmuştur. Azalmalar kontrol grubunda önemsiz ($X^-=86.2$ mmHg'dan 84.2 mmHg'ya düşmüştür; $p=0,134$) kefir grubunda ($X^-=86.40$ mmHg'dan 80.80 mmHg'ya düşmüştür; $P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda ($X^-=87.40$ mmHg'dan 82.80 mmHg'ya düşmüştür; $P<0.01$) istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Ofis DKB değerinde kefir grubunda net -5,6 mmHg ($P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda -4,6 mmHg'lık ($P<0.01$) bir azalma görülmüştür (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Kontrol ve deney grupları arasındaki ofis KB ölçüm sonuçları

Değişkenler	Kontrol Grubu		Kefir Grubu		Probiyotik Grubu	
	$\bar{x}$	p	$\bar{x}$	p	$\bar{x}$	p
Ofis SKB – test öncesi	142,20	.380	136,20	.001	141,00	.001
Ofis SKB – test sonrası	193,60		126,20		133,80	
Ofis DKB – test öncesi	86,20	.134	86,40	.001	87,40	.001
Ofis DKB – test sonrası	84,20		80,80		82,80	

Ayaktan KB izlemi ile 24 saat boyunca KB ve nabız ölçümü yapılabilmektedir. Çalışma dönemlerinin başında ve sonunda otomatik 24 saatlik KB kaydedici ile ölçüm yapılmıştır. 24 saatlik KB ölçüm sonuçlarına göre kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıklar Tablo 3.6’da gösterilmiştir.

Tablo 3.6. Kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıklara ilişkin analiz

Değişkenler	Kontrol Grubu		Kefir Grubu		Probiyotik Grubu	
	$\bar{x}$	p	$\bar{x}$	p	$\bar{x}$	p
Toplam ortalama sistol – test öncesi	130,20	.060	129,32	.046	131,28	.128
Toplam ortalama sistol – test sonrası	126,60		125,40		127,64	
Toplam ortalama diyastol – test öncesi	78,36	.005	79,40	.030	78,32	.210
Toplam ortalama diyastol – test sonrası	74,96		76,28		76,64	
Gündüz ortalama sistol – test öncesi	134,48	.052	134,96	.035	135,40	.089
Gündüz ortalama sistol – test sonrası	130,12		130,12		131,12	
Gündüz ortalama diyastol – test öncesi	81,96	.021	83,64	.038	81,80	.222
Gündüz ortalama diyastol – test sonrası	78,56		80,12		80,00	
Gece ortalama sistol – test öncesi	121,56	.199	120,44	.048	123,60	.318
Gece ortalama sistol – test sonrası	118,96		116,24		120,88	
Gece ortalama diyastol – test öncesi	70,84	.048	72,28	.027	71,80	.256
Gece ortalama diyastol – test sonrası	68,52		68,64		69,92	

Herhangi bir yan etki olmadan prehipertansif ve evre-1 hipertansiyon hastalarında, anti hipertansif ilaç kullanmadan, 24 saat ayaktan KB izlemine göre; toplam ortalama sistol değerinde her üç grupta düşme gözlenmiştir. Bu düşüş kefir grubunda (-3,92 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,046$), kontrol ve probiyotik yoğurt grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,060$ ve $p=0,128$). Toplam ortalama diyastol değerinde her üç grupta düşme gözlenmiş olup; bu düşüş kontrol (-3,4 mmHg; $p=0,005$) ve kefir (-3,1 mmHg; $p=0,030$) grubunda anlamlıdır.

Yine 24 saat ayaktan KB izlemine göre; kefir grubunda gündüz ortalama sistol değerinde -4,8 mmHg'lık anlamlı ($p=0,035$) bir azalma olmuştur. Gündüz ortalama diyastol değerinde anlamlı azalmalar kontrol (-3,4 mmHg; $p=0,021$) ve kefir grubunda (-3,52 mmHg; $p=0,038$) olmuştur.

Gece ortalama sistol değerinde kefir grubunda azalma (-4,2 mmHg; $p=0,048$) ve gece ortalama diyastol değerinde kefir grubunda (-3,6 mmHg; $p=0,027$) ve kontrol grubunda (-2,3 mmHg; $p=0,048$) anlamlı bir azalma olmuştur.

24 saatlik KB izleminde gece düşmesi olarak bilinen “dipper” durumu da tespit edilebilmektedir. Normalde gece ölçülen KB değerleri gündüz ölçülen KB değerlerinden daha düşüktür. Araştırmamızda çalışma önsesine göre kontrol ve kefir grubunda gece ölçülen tansiyon değerlerinde düşme görülmezken kontrol grubunda 2 kişide artış görülmüştür (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. Bireylerin dipper durumları

Değişkenler	Kontrol Grubu				Kefir Grubu				Probiyotik Grubu			
	Dipper		non-dipper		Dipper		non-dipper		Dipper		non-dipper	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tedavi öncesi	12	48	13	52	12	48	13	52	10	40	15	60
Tedavi sonrası	12	48	13	52	12	48	13	52	8	32	17	68

3.2. Antropometrik ölçümler

Kontrol ve deney gruplarındaki bireylerin antropometrik ölçümleri sonuçları ve gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 3.7’de verilmiştir. Her üç grupta da vücut ağırlığı, bel genişliği, kalça genişliği ve vücut kütle indeksine ilişkin uygulama öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklılıklar olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vücut ağırlığı bakımından her 3 grupta da önemli bir azalma görülmüştür. Bu azalma kontrol

grubunda -2,76 kg ($P<0.01$); kefir grubunda -1,95 kg ($P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda -3,55 kg ($p=0.012$) olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre vücut kütle indeksi (kg/m^2) 4 kategoride sınıflandırılmıştır. 18,5'den az olanlar zayıf; 18,5-24,9 olanlar normal; 25-30 kilolu; 30'dan fazla olanlar obez olarak belirtilmiştir [21]. Başlangıç VKİ değerleri sırasıyla kontrol grubunda 30,27, kefir grubunda 31,7, probiyotik yoğurt grubunda 31,2 olup çalışma sonrasında her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur (sırasıyla -1,0; -0,7; -1,3 ; her 3 grupta $P<0.01$).

Bel çevresi ölçümlerinde kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt gruplarında başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma olmuştur (sırasıyla -2,54; -3,50 ve -2,16; her 3 grupta $P<0.01$). Kalça çevresi ölçümlerinde yine kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt gruplarında başlangıç değerlerine göre anlamlı azalmalar olmuştur (sırasıyla -3,6; -3,0 ve -2,0 ; her 3 grupta $P<0.01$). Bel ve kalça oranında her üç grupta da anlamlı bir değişme olmamıştır.

Tablo 3.8. Kontrol ve deney gruplarındaki bireylerin antropometrik ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu			Kefir Grubu			Probiyotik Grubu		
	$\bar{x}$	ss	p	$\bar{x}$	ss	p	$\bar{x}$	ss	p
Vücut ağırlığı – test öncesi	80,78	11,32	.001	85,45	16,10	.001	81,90	18,35	.012
Vücut ağırlığı – test sonrası	78,02	11,62		83,50	15,35		78,35	16,54	
Bel genişliği – test öncesi	98,40	9,37	.001	99,80	11,66	.001	97,14	12,59	.001
Bel genişliği – test sonrası	95,86	8,99		96,30	11,13		94,98	11,89	
Kalça genişliği – test öncesi	114,32	12,60	.001	114,12	12,60	.001	114,92	13,39	.001
Kalça genişliği – test sonrası	110,72	11,68		111,04	12,01		112,90	13,03	
Bel / kalça – test öncesi	0,870	0,12	.462	0,878	0,09	.270	0,848	0,097	.303
Bel / kalça – test sonrası	0,874	0,12		0,871	0,09		0,844	0,095	
VKİ -test öncesi	30,27	4,28	.001	31,70	5,50	.001	31,72	7,18	.001
VKİ -test sonrası	29,21	4,25		30,97	5,25		30,39	6,72	

3.3. Kan Değerleri

Klinik laboratuvar testleri tedavi öncesi ve sonunda yapılmıştır. Toplam kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, glukoz, HbA₁C, idrar sodyum ve potasyumu değişkenleri analiz edilmiştir.

Kontrol ve deney gruplarının kan değerleri arasındaki farklılıklara ilişkin analiz Tablo 3.8’de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi serum sodyum, potasyum, üre, kreatinin, glukoz, hemoglobin değerinde her üç grupta da önemli bir değişiklik olmamıştır. Toplam kolesterol değerinde her üç grupta da azalma olmasına rağmen sadece probiyotik yoğurt grubunda azalma anlamlı bulunmuştur (-15,0 mg/dl; p=0,048). HDL ve LDL kolesterol değerinde de her üç grupta başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma olmamıştır. Trigliserit değerinde her üç grupta başlangıç değerlerine göre azalmalar olmuştur (kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt gruplarında azalmalar sırasıyla -19,89, -19,96 ve -32,99 mg/dl) ancak TG değerindeki azalma sadece probiyotik yoğurt grubunda anlamlı olmuştur (p=0,013).

Tablo 3.9. Kontrol ve deney gruplarının kan değerleri arasındaki farklılıklara ilişkin analiz

Değişkenler	Kontrol Grubu			Kefir Grubu			Probiyotik Grubu		
	$\bar{x}$	ss	p	$\bar{x}$	ss	p	$\bar{x}$	ss	p
Serum Na- test öncesi	139,89	2,35	.140	139,58	2,28	.644	138,19	1,67	.874
Serum Na- test sonrası	138,88	2,33		139,84	2,11		138,27	2,32	
Serum K- test öncesi	4,40	0,37	.827	4,33	0,32	.128	4,20	0,36	.268
Serum K- test sonrası	4,38	0,22		4,48	0,31		4,30	0,32	
Serum Üre- test öncesi	27,32	7,89	.917	29,56	7,94	.129	22,86	4,81	.283
Serum Üre- test sonrası	27,23	7,55		27,83	7,91		23,96	5,37	
Serum Kreatinin- test	0,77	0,21	.703	0,78	0,22	.391	0,69	0,17	.240
Serum Kreatinin- test	0,78	0,20		0,76	0,14		0,72	0,16	
Glikoz açlık – test öncesi	98,48	11,42	.053	95,24	9,12	.915	97,60	10,90	.667
Glikoz açlık – test sonrası	94,40	9,63		95,44	9,17		98,24	7,78	
Hb – test öncesi	14,12	1,51	.892	13,68	1,99	.836	13,53	1,40	.996
Hb – test sonrası	14,10	1,84		13,65	1,99		13,53	1,53	
Toplam Kolesterol – test	209,40	41,28	.914	200,72	38,30	.894	201,68	48,02	.048
Toplam Kolesterol – test	208,84	29,85		199,72	41,52		186,60	38,30	
Trigliserid – test öncesi	144,91	99,98	.132	156,68	109,36	.091	157,09	116,54	.013
Trigliserid – test sonrası	125,02	59,57		136,72	73,87		124,10	78,84	
HDL – test öncesi	43,40	11,03	.452	46,20	9,86	.805	45,80	9,57	.843
HDL – test sonrası	44,36	11,42		45,92	9,16		45,46	10,21	
LDL – test öncesi	136,94	37,24	.646	126,49	34,36	.526	126,62	45,57	.105
LDL – test sonrası	139,59	28,69		130,68	30,33		116,29	35,25	

3.4. Yan etki değerlendirmesi

Tedavinin sonunda olası yan etkiler ile ilgili semptomları belirlemek amacıyla hastalarla birebir görüşülmüştür. Yaptığımız çalışmada ilk ve son görüşmemizde diyetle uyumun iyi olduğu, ürünlerin rahatlıkla tüketildiği tespit edilmiştir. Ürünlerin tüketiminden sonra herhangi bir yan etki olmadığı, 2 hastada önceden varolan kabızlık sorununun kalktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada fermente süt ürünleri alımının herhangi önemli bir yan etkiye neden olmadığından ve serum Na, K, üre, kreatinin, glukoz, hemoglobin gibi parametrelerde önemli bir değişikliğe yol açmadığından güvenli kabul edilmiştir.

3.5. Genel Değerlendirme

Hiçbir antihipertansif ilaç almayan ve kronik hastalığı olmayan prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonu olan yetişkin bireylere DASH diyeti uygulanmıştır. Diyetlerinde fermente süt ürünlerinden ticari olarak temin edilen veya evde yapılan yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefir yer almış ve günlük düzenli olarak bu üç ürünün tüketimleri sağlanmıştır.

Sonuçta ticari olarak temin edilen veya evde yapılan yoğurdun ofis SKB ve ofis DKB üzerinde etkisi olmamıştır. 24 saat ayaktan KB izlemine göre; toplam ortalama sistol değerinde bir düşme gözlenmiştir, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,06$). Toplam ortalama diyastol değerinde düşme gözlenmiş olup; bu düşüş anlamlı bulunmuştur ($-3,4$ mmHg; $p=0,005$).

Probiyotik yoğurdun sadece ofis SKB ($-7,2$ mmHg; $P<0.01$) ve DKB ($-4,6$ mmHg; $P<0.01$) üzerinde düşürücü bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. 24 saat ayaktan KB izlemine göre; toplam ortalama sistol değerinde düşme gözlenmiştir. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.128$).

Kefirin günlük tüketimi ile ofis SKB (-10 mmHg; $P<0.01$), ofis DKB ($-5,6$ mmHg $P<0.01$) ve 24 saatlik KB ölçümlerinde önemli bir azalma olmuştur. 24 saatlik ayaktan KB ölçümlerine göre toplam ortalama sistol ($-3,92$ mmHg; $p=0,046$) ve toplam ortalama diyastol değerlerinde anlamlı bir düşme ($-3,1$ mmHg; $p=0,030$) sağlanmıştır. Kefirin ofis KB ve 24 saatlik ayaktan KB izlemine göre SKB ve DKB üzerinde düşürücü etkisi; normal yoğurt ve probiyotik yoğurttan daha belirgin olmuştur.

Her 3 grupta da vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerinde önemli bir azalma görülmüştür. Vücut ağırlığındaki azalma kontrol grubunda -2,76 kg ($P<0.01$); kefir grubunda -1,95 kg ($P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda -3,55 kg ($P<0.01$) olmuştur. VKİ değerlerinde azalma sırasıyla -1,0; -0,7; -1,3'tür (her 3 grupta $P<0.01$). Bel çevresi değerlerinde azalma sırasıyla -2,54; -3,50 ve -2,16'dır (her 3 grupta $P<0.01$). Kalça çevresi ölçümlerinde azalma sırasıyla -3,6; -3,0 ve -2,0'dır (her 3 grupta $P<0.01$). Bel-kalça oranında her üç grupta da anlamlı bir değişme olmamıştır.

Kan parametrelerinden serum sodyum, potasyum, üre, kreatinin, glukoz, hemoglobin değerinde her üç grupta önemli bir değişiklik olmamıştır. Toplam kolesterol değerinde her üç grupta azalma olmasına rağmen sadece probiyotik yoğurt grubunda azalma anlamlı bulunmuştur (-15,0 mg/dl; $p=0,048$). HDL ve LDL kolesterol değerinde de her üç grupta anlamlı bir azalma olmamıştır. Trigliserit değerinde her üç grupta başlangıç değerlerine göre azalmalar olmuş ancak bu azalma sadece probiyotik yoğurt grubunda anlamlı bulunmuştur (-32,99 mg/dl; $p=0,013$).

4. BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu çalışmada prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ve DASH diyetine ilave olarak tüketilen fermente süt ürünlerinin (yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirin) KB ölçümleri, laboratuvar parametreleri ve plazma lipit konsantrasyonları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Literatürde fermente süt ürünlerinin tüketiminin KB üzerine etkilerine dair çeşitli çalışmalar mevcut olmasına karşın DASH diyetiyle birlikte fermente süt ürünlerinin tüketilmesinin etkinliğine dair veriye rastlanmamıştır. Klinik pratikte prehipertansif ve evre-1 hipertansif hastalara kilo vermeleri, tuz kısıtlamaları ve fiziksel aktivite yapmaları kapsamında yaşam tarzı değişikliğini 3 ay süreyle uygulamaları ilaç tedavisi öncesi birinci basamak tedavide önerilmektedir [187,188].

Bu nedenle evre-1 hipertansif hastada sadece fermente süt ürünlerinin kullanılması pratik bir öneri değildir. Ayrıca yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte fermente süt ürünlerinin tüketiminin birbirlerini potansiyelize edici etkileri de bilinmemektedir. Bu durum çalışmamızı orijinal hale getirmektedir.

Araştırma antihipertansif ilaç tedavisi başlanmayan ve kronik hastalığı olmayan prehipertansif (120-139 mmHg SKB ve 80-89 mmHg DKB) ve evre-1 hipertansif (140-159 mmHg SKB ve 90-99 mmHg DKB) hastalardan toplam 75 yetişkin birey ile yürütülmüştür.

Her bir hastaya DASH diyet eğitimi verilmiştir. 2 ay süren bu çalışmada bireyler 25 kişilik 3 gruba ayrılmış ve yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefirde kişi başına günde 200 ml tüketilmiştir.

4.1. Ofis SKB ve DKB

2 ay süren çalışmada, hastaların kan basınçları civalı sfıgmomanometre ile çalışma öncesi ve sonrasında ölçülmüştür. Ofiste ölçülen SKB değerinde çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kefir grubunda (-10 mmHg; $P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda (-7,2 mmHg; $P<0.01$) görülmüştür.

Ofiste ölçülen SKB değerleri bakımından kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt grupları arasında anlamlı bir farklılık vardır. Bu farklılık; kontrol ($\bar{x}=136,40$ mmHg) ve kefir grubu ($\bar{x}=126,6$ mmHg) ile probiyotik yoğurt ($\bar{x}=133,80$) ve kefir grupları ($\bar{x}=126,60$) arasında olup anlamlı bulunmuştur ($P<0.01$).

Yine ofiste ölçülen DKB'de başlangıca göre her üç grupta da azalma söz konusudur. Bu azalmalar kontrol grubunda önemsiz ($p=0.134$) iken kefir ve probiyotik yoğurt grubunda anlamlı bulunmuştur ($P<0.01$). Ofis DKB değerinde kefir grubunda net - 5,6 mmHg ($P<0.01$) ve probiyotik yoğurt grubunda -4,6 mmHg'lık ($P<0.01$) bir azalma görülmüştür.

Çalışmamızda antihipertansif ilaç kullanmayan, sağlıklı bir diyet (DASH diyeti) yapan, fiziksel aktivitelerini artıran bireylerle çalışıldığı göz önüne alındığında tüm gruplarda benzer KB düşmelerini bekledik ancak her üç grupta aynı uygulama gerçekleştirilmiş olup sadece fermente süt ürünleri farklıdır. Dolayısıyla kefir grubunda KB'deki düşmelerde kefirin önemli bir etkisinin olduğu açıktır.

4.2. 24 Saatlik KB ölçümleri

Çalışmamızda her bir bireyde olası "beyaz önlük" etkisini önlemek için 24 saat ayaktan KB izlemi yapılmıştır. Literatürdeki çalışmaların pek çoğunda ofis KB ölçümü kullanılmıştır. Halbuki hipertansiyon hastalarındaki kardiyovasküler olayların ev ölçümleri ve ambulatuar holterle daha iyi korele olduğu bilinmektedir. Son yıllardaki hipertansiyon kılavuzlarında ambulatuar holter ölçümlerinin önemi vurgulanmaktadır. Bu nedenle araştırmamızda ambulatuar KB holteri kullanılmıştır.

Prehipertansif ve evre-1 hipertansiyon hastalarında, antihipertansif ilaç kullanmadan, 24 saat ayaktan KB izlemine göre; toplam ortalama sistol değerinde her üç grupta düşme gözlenmiştir. Bu düşüş kefir grubunda (-3.92 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı iken

($p=0,046$ mmHg), kontrol (-3.6) ve probiyotik yoğurt grubunda (-3.64 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,06$ ve $p=0,128$). Toplam ortalama diyastol değerinde toplam ortalama sistol değerine göre daha fazla düşme eğilimi vardır. Toplam ortalama diyastol değerinde her üç grupta bir azalma gözlenmiştir. Bu azalmalar kontrol (-3.4 mmHg; $p=0,005$) ve kefir (-3,1 mmHg; $p=0,030$) grubunda anlamlı bulunmuştur .

Yine 24 saat ayaktan KB izlemine göre gündüz ve gece ölçülen KB değerlerine bakılmıştır; kefir grubunda gündüz ortalama sistol değerinde -4.8 mmHg’lık anlamlı ($p=0,035$) bir azalma olmuştur. Gündüz ortalama diyastol değerinde azalma kontrol (-3.4 mmHg; $p=0,021$) ve kefir grubunda (-3.52 mmHg; $p=0,038$) olmuştur. Gece ortalama sistol değerinde kefir grubunda azalma (-4.2 mmHg; $p=0,048$) ve gece ortalama diyastol değerinde kefir grubunda (-3.6 mmHg; $p=0,027$) ve kontrol grubunda (-2.3 mmHg; $p=0,048$) anlamlı bir azalma olmuştur.

24 saatlik KB izleminde gece düşmesi olarak bilinen “dipper” durumuna baktığımızda çalışma öncesine göre kontrol ve kefir grubunda gece ölçülen tansiyon değerlerinde düşme görülmezken kontrol grubunda 2 kişide artış görülmüştür. Bu durum holter cihazının her ölçüm esnasında çıkarttığı sesin uyku kalitesinde azalmaya neden olabileceği şeklinde düşünülebilir.

Framingham Kalp Çalışmasının sonuçlarına göre, fazla yoğurt tüketen (günlük toplam enerjinin %2’si) normotansif bireylerin 15 yıllık hipertansiyon insidansının gelişiminde %31 azalma olabileceği bildirilmiştir [189]. Dolayısıyla günlük diyetlerine fermente süt ürünü olarak yoğurt, kefir gibi ürünlerin hipertansiyonun görülme sıklığına etkisi muhtemeldir.

Fermente süt ile yapılan çoğu çalışmalarda müdahale gruplarında KB’de azalma gözlenmiştir. Çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında SKB’de 0–12,0 mmHg ve DKB’de 0,5–6.8 mmHg’lık bir düşme olduğu tespit edilmiştir [13, 17, 18, 19, 34, 114, 163, 164, 166, 172].

Aihara et al. [13] yüksek-normal KB (SKB 130–139 mmHg, DKB 85–89 mmHg) veya hafif (ılımlı) hipertansiyonu (SKB 140–159 mmHg, DKB 90–99 mmHg) olan toplam 80 hasta ile yaptıkları çalışmada test grubundaki hastalar 4 hafta boyunca *L. helveticus* CM4 ile fermente edilmiş süt tozu içeren tabletler tüketmiştir. Tedavi süresince SKB ve

DKB’de düşme, test grubunda plasebo grubuna göre biraz daha fazla olduğu görülmüştür. Tabletlerin günlük alımı ile ılımlı hipertansiyonu olan hastalarda SKB azalması 5 mmHg ve yüksek -normal KB olan hastalarda ise DKB azalması 11,2 mmHg olarak bildirilmiştir.

Kajimoto et al. [169], normotansif ve hipertansif bireylerde *L. helveticus* fermente süt tozu içeren tabletlerle yaptıkları çalışmada, normotansif bireylerde (KB ortalama: 114/68 mmHg), *L. helveticus* fermente süt tozu içeren 6 tabletin günlük alımı KB’yi etkilememiştir. 2 hafta sonra SKB ve DKB’deki net değişiklikler sırasıyla 0 mmHg ve 2 mmHg olmuştur. Yine Kajimoto et al. [168], antihipertansif ilaç kullanmayan ılımlı ve orta derecede hipertansiyonu (150/93 mmHg) olan kişilerde *L. helveticus* ile fermente edilen İPP ve VPP tripeptitlerini içeren süt tozu tabletleri (2 tablet/gün) 8 hafta süresince tüketilmiştir. Çalışma sonunda SKB’de 12 mmHg ve DKB’de 10 mmHg’lık önemli bir düşme gözlenmiştir.

Tablet şeklinde peptitlerin etkisinin daha fazla olması beklenir ancak bu çalışmada KB’deki düşmelerin fermente süt ürünleri tüketimi sonrası görülen KB’deki düşmelerden daha fazla olduğu söylenemez.

Fermente sütlerle yapılan çalışmalarda KB düşüşleri gözlenmiştir. Tuomilehto et al. [19], yaptıkları çalışmada *L. helveticus* ile mayalanmış ekşi süt ılımlı hipertansiyonu (SKB/DKB :140–159/90–99 mmHg) olan hastalara günde 150 ml verilmiştir. Çalışma sonunda ilk aşamadaki (8–10 hafta) SKB’de 16 mmHg ikinci aşamada (5–7 hafta) DKB’de 11 mmHg’lık bir düşme olmuştur.

Pins and Keenan’nın [179]. yaptıkları çalışmada hidrolize peyniraltı suyu protein takviyesi 6 haftalık tedavinin ardından prehipertansif veya evre-1 hipertansif bireylerin SKB’sini 8,0 mmHg ve DKB’sini 5,5 mmHg düşürmüştür. Mizushima et al. [17], sınırda hipertansiyonu olan 23–59 yaşları arasında 46 hastada yaptıkları çalışmada, *L. helveticus* ile yapılmış fermente süt günde 160 g olarak hastalara verilmiştir. 4 hafta sonunda SKB ’de 5,2 mmHg’lık bir düşme gözlenmiştir.

Fermente sütler sağlıklı bireylerde de KB’nı düşürebilir. Algerholm-Larsen et al. [170] tarafından yapılan çalışmada *L. acidophilus* ve *S. thermophilus* ile fermente edilen yoğurt 8 hafta boyunca günde 450 ml olarak yaşları 18-55 arasında değişen 70 sağlıklı kişiye verilmiştir. Sonuçta SKB ve DKB’de düşme gözlenmiştir (SKB: -4,4; DKB -3,4

mmHg). Ancak normotansifler ile yapılan çalışmaların hiçbirinde KB'deki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Süt türevi peptitlerle yapılan çalışmalarda Süt türevi peptitlerin sadece yüksek kan basıncında etkili olduğu ve normal KB değerlerinde etkili olmadığı bildirilmiştir. [13, 115, 167].

Yapılan çalışmalarda KB prehipertansiyondan evre-II hipertansiyona kadar değişmektedir. Bizim çalışmamızda fermente sütlerin prehipertansif ve Evre-I hipertansiyonlu hastalarda KB'nı düşürüp düşürmediği araştırılmıştır. Yaşam tarzı müdahalelerinin etkisi çalışıldığı zaman prehipertansifler özellikle önem arz eder. Ancak prehipertansiflerde önemli KB azalmalarını göstermek zor olabilir [33].

Yapılan çoğu çalışmada ofis KB ölçümleri kullanılmıştır. Mevcut çalışmada günlük 200 ml fermente süt ürünleri tüketen, ofis KB ölçümlerine göre SKB/DKB değerleri 120–159 /80–99 mmHg olan 75 hastada başlangıç değerlerine göre SKB/DKB sırasıyla kefir grubunda -10 mmHg/-5,6 mmHg ve probiyotik yoğurt grubunda -7,2/-4,6 mmHg azalmıştır. KB'deki bu azalmalar yapılan çoğu çalışmalarla uyumludur.

KB'de küçük bir azalma bile kronik hastalık riskinde büyük bir azalma meydana getirebilir. SKB'de 2 mmHg'lık bir azalma inmeye bağlı ölüm riskini %10 ve iskemik kalp hastalığı ve diğer vasküler nedenlere bağlı ölüm riskini % 7 oranında azaltır [7]. SKB'de 10 mmHg'lık azalma veya DKB'de 5-6 mmHg'lık bir azalma inmeye bağlı ölümden %35-40 azalma, koroner kalp hastalığından ölümden %16–20 azalma, iskemik kalp hastalıklarından ölümden %30 düşüş ve genel mortalitede %20 düşüş ile eşdeğer olmuştur [2, 7]. Bizim çalışmamızda KB'deki düşmeler dikkate alındığında DASH diyetiyle birlikte fermente süt ürünleri tüketiminin KVH ve ölüm riskini azaltacağı açıktır.

Hata et al. [163], çoğu antihipertansif ilaç alan 30 hipertansif yaşlı hastanın KB'sinde fermente süt (Calpis) tüketen grupta 8. hafta sonunda SKB'de 14,1 mmHg ($p<0,01$) ve DKB'de 6.9 mmHg'lık ($p<0,01$) önemli bir düşme olduğunu bildirmişlerdir. Plasebo [suni olarak asitlendirilmiş (l-laktik asit)] grubunda SKB'de 8 haftalık tedavi süresince başlangıç değerlerinde önemli bir değişiklik olmamıştır (-4.4 ± 3.6 mmHg).Yine bu çalışmada hastalardan 26'sı antihipertansif ilaç kullanmışlar ve ilaçların sayısı açısından gruplar arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların antihipertansif ilaç kullanmadan fermente süt ürünlerinin tansiyon üzerindeki etkisini incelemek amacıyla antihipertansif ilaç başlanmamış yeni tanı hipertansiyon hastaları çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışmamızda doktor ofisinde alınan KB ölçümlerini etkilediği bilinen "beyaz önlük" etkisini önlemek için hastalara holter cihazı takılmış evde normal şartlarda 24 saatlik KB izlemi yapılmıştır. Beyaz önlük etkisi bizim çalışmamızda da görülmüştür. Tedavi süresince KB'deki düşme ofis ve ambulator KB izlem sonuçlarına göre farklı çıkmıştır. Kefir ve probiyotik yoğurt grubunda ambulator KB izlemine göre SKB değerleri ofis KB değerinden sırasıyla 6,1 mmHg ve 2,6 mmHg daha düşük bulunmuştur .

Beyaz önlük etkisi yapılan diğer çalışmalarda da görülmüştür. Seppo et al. [18], 39 ılımlı hipertansif bireylerde yaptıkları çalışmada, *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilen sütün (evolus) alınması ile, test grubunda önemli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Kontrol ve test grubu arasında ortalama fark SKB ve DKB'de sırasıyla $6,7 \pm 3,0$ mmHg'dır ($p=0,03$) ve $3,6 \pm 1,9$ mmHg ($p=0,059$). Seppo et al. "beyaz önlük" etkisini önlemek için evde denekler tarafından alınan KB ölçümlerini kullanmışlardır. Bu etki, aynı zamanda kendi çalışmalarında da görülmüştür; ev SKB ölçümleri -10 mmHg daha düşük bulunmuştur.

Jauhiainen ark. [114], 94 hipertansif bireylerde yaptığı çalışmada 10 hafta boyunca hiçbir ilaç kullanmadan günde iki kez *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilmiş 150 ml süt tüketilmiştir. Araştırmacılar 24 saatlik ambulator KB ölçümüne göre plasebo grubu ile test grubu arasında SKB'de -4,1 mmHg ve DKB'de -1,8 mmHg fark olduğunu tespit etmişlerdir.

Fluegel et al. [174], normotansif (SKB ve DKB sırasıyla 103.3-119.3 mmHg ve/veya 59.7-78.3 mmHg), prehipertansiyon (SKB ≥ 116.7 -139.3 mmHg ve/veya DKB ≥ 58.0 -89.0 mmHg) ve evre-1 hipertansiyonlu (SKB ≥ 140.7 -151.7 mmHg ve/veya DKB ≥ 72.0 -92.7 mmHg), genç bireylerde yapıları çalışmada whey proteinli içeceklerin tüketimi ile prehipertansiyonlu ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde SKB ve DKB değerinde sırasıyla 8.0 ve 8.6 mmHg düzeyinde önemli bir azalma olmuş ancak gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Xu et al. [14] tarafından prehipertansif ve hipertansif bireylerde KB üzerinde süt türevi tripeptitlerin etkilerini değerlendirmek için yapılan 12 randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, 4-21 hafta boyunca fermente sütlerin tüketiminin SKB'yi 4,8 mmHg ve DKB'yi 2,2 mmHg azalttığı bulunmuştur.

Pripp [175] tarafından yapılan bir meta-analizde, süt tripeptitleri ve gıdadan türetilen diğer peptitlerin her ikisi de dahil olmak üzere yapılan 15 müdahale çalışmalarında, peptitlerin SKB üzerinde 5,1 mmHg ve DKB üzerinde 2,4 mmHg'lık bir azalma ile önemli bir etkisinin olduğu bildirilmiştir.

Qin et al [177] tarafından yapılan 4-24 hafta süren 24 çalışma ile 28 klinik deneme ve toplam 1919 bireyden oluşan meta analizde SKB'deki ortalama 1.66 mmHg ve DKB'de ortalama 0,76 mmHg'lık bir azalma olduğu bildirilmiştir (geleneksel-sfigmomanometre ile yapılan KB ölçümü ve ambulatuvar KB ölçümlerinin her ikisi birlikte). 24 saatlik ambulatuvar KB ölçümü analizlerinde SKB ve DKB'deki azalma sırasıyla 1,30 mmHg ve 0,57 mmHg'dir.

Dong et al. [37] probiyotik fermente sütlerin KB üzerindeki etkisini randomize kontrollü çalışmaların meta analizini yaparak incelemişlerdir. Plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik fermente sütün, SKB'de 3.10 mmHg ve DKB'de 1.09 mmHg gibi önemli bir azalma gösterdiği bildirilmiştir.

Ayrıca Cicero et al. [176] tarafından başka bir metaanaliz daha yapılmıştır. 14 deneme (n=1,306), antihipertansif ilaç almayan, Avrupalı yetişkin bireylerden oluşan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü yapılan çalışmaların metaanalizinde, Avrupalı bireylerde İPP ve VPP'nin SKB üzerindeki etkisinin plasebodan istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek olduğu; İPP/VPP ile SKB'deki azalmanın 1.28 mmHg ($p=0.0017$) ve DKB'deki azalmanın 0,59 mmHg ($p = 0.047$) olduğu bildirilmiştir.

Buna karşılık, yapılan bazı çalışmalarda süt tripeptitlerinin anlamlı KB düşürücü etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir [33, 34, 158, 162, 166]. Engberink et al. [34], fermente süttten elde edilen laktotripeptitlerin 8 hafta boyunca alımının KB düşürücü potansiyelini incelemek için yaptıkları çalışmada, sağlıklı ve hiçbir antihipertansif tedavi almayan yüksek SKB olan 135 Hollandalı birey günde 200 mL süt içeceği almışlardır. KB başlangıçta ortalama 142/84 mmHg'dir. Laktotripeptitler plasebo ile karşılaştırıldığında SKB veya DKB'de önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

Usinger et al. [33], prehipertansiyon ve sınırda hipertansiyonu (SKB 130–149mmHg veya DKB 85–95mmHg) olan 90 hastada *L. helveticus* ile fermente edilmiş sütün KB, kalp atım hızı ve lipidler üzerindeki etkisini çalışmışlardır. Fermente süt ve plasebo grubu arasında KB ölçümlerine göre istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. 24 saatlik ayaktan KB izlemine göre toplam, gündüz ve gece ölçülen ortalama SKB’de başlangıca göre düşmeler olmuş ama gruplar arasında fark bulunamamıştır. DKB’de toplam ortalama değer düşmüş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ofis KB ölçümlerine göre her üç grupta da SKB ve DKB zamanla azalmış ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Benzer şekilde Lee, et al. [166] hafif hipertansiyonu olan deneklerde peyniraltı suyu peptiti ile takviye edilmiş süt içeceğinin 12 hafta tüketiminden sonra KB’de hiçbir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Yine, van der Zander et al. [158] SKB veya DKB üzerinde bir yoğurt içeceğine eklenen enzimatik olarak türetilmiş laktotripeptitin hiçbir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Fermente sütlerin antihipertansif etkisi, ACE inhibitör peptitlerin etkisi sonucu olabilir ve bu peptitler, bu çalışmada ve daha önce rapor edilen klinik çalışmalarda KB düşürücü etkiye katkıda bulunabilir [13, 18, 115, 163, 167, 168, 183]. Fermente sütlerin KB düşürücü etkiler sergilemesinde diğer faktörlerin de etkisi söz konusu olabilir. Örneğin bakteriyel hücre duvarı parçalarının antihipertansif etkiye sahip olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak, Aihara et al. [13] tarafından yapılan çalışmada, bakteri parçaları tükenmiş olmasına rağmen test ürünü KB düşürücü etki göstermiştir.

Test ürünleri farklı çalışmalarda çeşitli şekillerde verilmiştir. Birçok klinik çalışmalarda, test ürünü sütün fermente edilmesiyle hazırlanan ekşi süttür. Plasebo olarak, normal ekşi süt veya yapay asitleştirilmiş süt kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda test ürünü tablet haline getirilmiş fermente süt tozundan veya kapsül hale getirilmiş kazein hidrolizatından oluşmaktadır. Ayrıca meyve suları taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Plasebo ürün olarak aktif bileşen içermeyen ürünler hazırlanmıştır. Bir süt ürününün bileşenleri peptit emilimini etkileyebilir, KB üzerinde doğrudan etki edebilir [12].

Bizim çalışmamızda her üç grup DASH diyeti uygulanmış ve yoğurt, probiyotik yoğurt ve kefir tüketmişlerdir. Her üç grupta her bir hastanın yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı

dikkate alınarak diyet listesi oluşturulmuştur. Her grupta benzer beslenme uygulanmıştır. KB'deki azalmalar en çok kefir tüketen grupta olmuştur.

Fermente süt ürünleri aynı zamanda, antihipertansif etkiye neden olabilen biyoaktif peptitlerin yanı sıra çeşitli faktörlerde içerir. Süt ve ürünleri önemli miktarda kalsiyum içermektedir. Kalsiyum, potasyum ve magnezyum gibi fermente süt ürünlerinde bulunan besin maddelerinin, KB'yi düşürdüğü bildirilmiştir [190, 191]. Ancak gözlenen KB düşürücü etkinin genellikle mineraller nedeniyle olmadığı bildirilmektedir. Bir kaç prospektif kohort çalışmaları fermente süt (özellikle yoğurt) tüketimi ve hipertansiyon gelişme riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bütün bu çalışmalar, ters bir ilişki göstermiştir ama bunların hiçbiri istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır [37].

Boelsma and Kloek'un [173] yaptığı çalışmada, kapsül şeklinde alınan süt protein hidrolizatının (MPH1: her bir mg İPP'de 1,1 mg K^+ ve Ca^{2+}) diğer çalışmalarda kullanılan kapsül şeklinde verilen ürünler (her bir mg İPP'de 2,3 – 3,6 mg K^+ ve Ca^{2+}) ile karşılaştırıldığında mineral içeriğinin düşük olduğu, bu nedenle minerallerin KB düşürmede olası bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Ancak, bizim bu çalışmamızda, tüm gruplarda süttten elde edilen fermente ürünler kullanıldığı için mineral içeriği de dahil olmak üzere besin bileşimlerinde önemli bir fark yoktur.

Genetik yatkınlık ve etnik eğilimin hipertansiyonun çeşitli derecelerine katkıda bulunacağı ileri sürülmüştür. Ancak, sınırlı sayıdaki çalışmalardan dolayı, KB düşürücü mekanizmanın altında yatan genotip polimorfizmin rolü yeterince açıklanamamıştır. SKB ve DKB'deki azalmalar açısından Japonya'da yapılan çalışmaların sonuçları Avrupa ülkelerinde yapılanlardan daha büyük bir azalma (sırasıyla SKB -6,12, -2,08 mmHg ve DKB -3,45, -0,52 mmHg) göstermiştir [37].

Farklı ülkelerde yapılan farklı çalışma sonuçları ile kıyaslandığında ofis KB değerlerindeki düşüşler dikkate alındığında mevcut çalışmamız Avrupa ülkelerinde yapılan çalışma sonuçlarından daha yüksektir. Japonyada yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda kilo kaybı ve DASH diyetinin de muhtemel etkisi vardır.

Süt türevi peptitlerin antihipertansif etkisi, oldukça yüksek peptit dozlarındaki bazı çalışmalara rağmen, özellikle Japonya ve Finlandiya'da kanıtlanmış fakat örneğin, Hollanda'da kanıtlanmamıştır [12]. Japonya ve Finlandiyalı bireyler küresel nüfusun

sadece bir bölümünü temsil ettiğinden dolayı KB üzerinde süt tripeptitlerin etkisini eksik anlamaya neden olabilir [14]. Son zamanlarda diğer süt peptitleri ile daha fazla randomize kontrollü çalışmalar, Japonya ve Finlandiya dışındaki ülkelerde yapılmıştır [14,166,179]. Bizim çalışmamız yukarıda belirtilen ülkelerden farklı olarak Türkiye’de yapıldığı için ayrıca bir önem arz etmektedir.

Fermente süt ürünlerinin etkinliğine dair bahsedilen çalışmalardaki çelişkili sonuçlar irdelendiğinde henüz ideal fermentasyon yöntemi (bakteri+maya), miktar ve süre net olarak tanımlanmamıştır. Ülkemizde kullanımı son yıllarda popüler olan kefir ise bu alanda en az araştırılmış fermente üründür.

4.3. DASH diyeti

Müdahale çalışmaları, KB üzerinde süt ve süt ürünlerinin etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmalardan biri hipertansiyonu durdurmak için diyet yaklaşımları (DASH) denemesidir. Bu diyetin yaklaşık 500 normotansif veya hafif hipertansif hastalarda, KB’yi önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. DASH (4) çalışmasında, toplam çalışma kohortunda hipertansiyonu olmayan normotansif bireylerin KB’sinde kontrole göre istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmüştür; ortalama SKB ve DKB sırasıyla, 5,5 mmHg ve 3,0 mmHg azalmıştır. Hipertansif bireyler arasında, azalmalar daha fazladır. Hipertansiflerin ortalama KB’de (SKB/DKB) net azalma sırasıyla 11.4/5.5 mmHg’dir [30]. Sadece meyve ve sebze açısından zengin diyetle göre kombinasyon diyeti KB’yi daha fazla düşürmüştür [30, 192].

Bir izleme çalışmasında (DASH II), sodyum tüketimi maksimum 1,5 g/gün olarak sınırlandırılmıştır, ortalama SKB 7,1 mmHg ile normotansif kişilerde daha fazla düşmüştür [31]. DASH çalışmasında uzun vadede vücut ağırlığını azaltarak ve tuz alımını kısıtlayarak yüksek-normal KB’ye sahip kişilerin KB’sinde belirgin bir azalma gösterilmiştir [193].

Bizim çalışmamızda her 3 gruba sebze ve meyve tüketimi artırılmış, tuz alımı kısıtlanmış, doymuş ve toplam yağ alımı sınırlanmış ve az yağlı süt ürünlerini içeren DASH diyeti uygulanmıştır. KB’deki azalmalarda DASH diyeti ve kilo kaybının muhtemel etkisi vardır . Ancak her üç grupta benzer kilo verme gerçekleştiği için ve DASH diyeti uygulandığı için gruplar arası farklılıklara etkisinin minimal olduğu

kanaatindeyiz. Ancak DASH diyetiyle birlikte fermente ürün tüketiminin beklediğimiz düzeyde bir birlerinin etkilerini potansiyelize edici etkisi gözlemlenmemiştir. Kılavuzarda yaşam tarzı değişiklikleriyle beklenen KB düşüşü 5-10 mmHg olarak belirtilmektedir. Çalışmamızdaki tansiyon düşüşü bu rakamların üzerine çıkamamıştır.

4.4. Antropometrik özellikler

Çalışmada hipertansiyon üzerinde yaş ve cinsiyetin etkisi olduğundan bu kriterlere de bakılmıştır. Çalışmaya 48 kadın 27 erkek olmak üzere toplam 75 kişi katılmıştır. Her üç grupta da bireylerin çoğunu kadın hastalar oluşturmaktadır. Kontrol ve kefir grubunda 15 kadın 10 erkek ve probiyotik yoğurt grubunda 18 kadın 7 erkek yer almıştır. Yaş (yıl) ortalamaları probiyotik yoğurt grubunda 48,6; kefir grubunda 47,9 ve kontrol grubunda 53,4'tür. Kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yaşlı bireyler yer almaktadır. Ancak KB düşüşü kefir grubunda daha fazla olmuştur. Burada yaşın etkisinden çok tüketilen fermente ürünün etkisi dikkat çekmektedir.

Çalışma sonunda her 3 grupta da vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmüştür ($P<0.01$). Vücut ağırlığındaki azalma kontrol grubunda -2.76 kg; kefir grubunda -1.95 kg ve probiyotik yoğurt grubunda -3.55 kg olmuştur. Azalmaların tümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.01$). VKİ değerlerinde azalma kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt grubunda sırasıyla -1,0; -0,7; -1,3 kg/m^2 'dir (her 3 grupta $P<0.01$). Ancak probiyotik yoğurt grubunda KB azalması kefir grubundan daha azdır. Kilo kaybı ve VKİ'deki azalmalar probiyotik yoğurt grubunda daha fazla olmuş ancak bu azalmaların KB'deki azalmalar üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Bel çevresi değerlerindeki azalma kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt grubunda sırasıyla -2,54; -3,50 ve -2,16 cm'dir (her 3 grupta $P<0.01$). Kalça çevresi ölçümlerinde azalma sırasıyla -3,6; -3,0 ve -2,0 cm'dir (her 3 grupta $P<0.01$). Bel-kalça oranında kontrol grubunda artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0.462$). Kefir ve probiyotik yoğurt grubunda azalma önemsizdir (sırasıyla $p=0.270$ ve $p=0.303$).

Yapılan çoğu çalışmalarda vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi sabit tutulmaya çalışılmıştır. Böylece bu etkenler dışlanmaya çalışılmıştır.

Seppo et al. [18] tarafından hipertansif hastalarda fermente edilmiş süt ile yapılan çalışmada, test grubundaki bireylerin yaşları (yıl) 50,9 ve kontrol grubundaki bireylerin

yaşları 47,9 olup, test grubunda vücut ağırlığı 85,6 kg; kontrol grubunda 77,6 kg'dır. Hastalara çalışma boyunca egzersiz ve yeme alışkanlıklarında değişiklik yapmamaları tavsiye edilerek vücut ağırlıkları aynı tutulmaya çalışılmıştır. Ortalama KB üzerinde cinsiyet, vücut ağırlığı, yaş, antihipertansif ilaç kullanımı gibi demografik özelliklerin hiç birisi önemli bir etki göstermemiştir. 21hafta süren tedaviden sonra ortalama test grubunda (0,8 kg) ve kontrol grubunda (0,7 kg) azalma görülmüştür. Gruplar arasında kilo kaybı farkı önemli bulunmamıştır. Kilo kaybı ile SKB ($p=0.679$) ve DKB ($p=0.574$) arasında önemli bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Engberink et al. [34], sağlıklı ve hiçbir antihipertansif tedavi almayan yüksek SKB'ye sahip 135 Hollandalı bireyde yaptıkları çalışmada fermente sütte elde edilen tripeptitlerin alımının test süresince (8 hafta) vücut ağırlığında önemli bir değişiklik meydana getirmediğini bildirmiştir. Fluegel et al [174] tarafından yapılan çalışmada, peyniraltı suyu protein içeceğinin tüketiminden 6 hafta sonra gruplar arasında kilo, boy, bel-kalça oranı, bel çevresi, vücut kütle indeksinde, kontrol (peyniraltı suyu protein içeceği) ve hidrolizat (peyniraltı suyu protein hidrolizatı içeceği) grupları arasında anlamlı farklılık olmamıştır.

Hata et al. [163] yaptıkları çalışmada, vücut ağırlığı değerlerinde test ve kontrol her iki grupta da önemli bir değişme görülmediğini bildirmişlerdir. Bireylerin klinik özellikleri açısından gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından önemli bir fark yok iken plasebo grubunda vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi önemli derecede yüksek olup her iki tedaviden sonra vücut ağırlığında önemli bir değişiklik olmamıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da vücut ağırlığında önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir [6,114].

Başlangıçta ortalama VKİ değerleri sırasıyla kontrol grubunda 30.27, kefir grubunda 31.7, probiyotik yoğurt grubunda 31.2 olup WHO sınıflamasına göre 30'dan büyük olduğu için obez kabul edilebilir. Çalışma sonrasında VKİ değerleri açısından her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur (her 3 grupta $P<0.01$).

Aihara et al. [13] yaptıkları çalışmada, yüksek- normal KB olan hastalarda , test ve plasebo grubunda VKİ değerinde önemli bir değişiklik görülmemiştir. Test ve plasebo grubunda test başlangıcındaki VKİ değerleri sırasıyla $24,1\pm3,2$ ve $24,3\pm3,8$ iken 4. hafta sonundaki VKİ değerleri sırasıyla $24,0\pm2,9$ ve $24,3\pm3,6$ olarak tespit edilmiştir. ılımlı hipertansiyon grubunda test ve plasebo grubunda sırasıyla başlangıçtaki VKİ $24,9\pm2,8$

ve $25,1 \pm 3,5$; 4.haftadaki VKİ değerleri sırasıyla $25,1 \pm 2,8$ ve $25,1 \pm 3,4$ olarak bulunmuştur.

Algerholm-Larsen et al. [170] tarafından kilolu ve obez ($25,0 < \text{VKİ} < 37,5 \text{ kg/m}^2$) 70 sağlıklı kişi ile yapılan ve 8 hafta süren çalışmada her grupta 4. hafta sonunda vücut ağırlığında bir azalma ($0,58-1,35 \text{ kg}$) olduğu ancak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı ve 8. haftada kilo kaybı olmadığı ve gruplar arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Böylece yapılan çoğu çalışmada vücut ağırlığında azalma olmadan, fermente ürünler veya peptitler ile KB'deki düşmenin ne kadar olduğu araştırılmıştır. Bizim çalışmamız bu çalışmalardan vücut ağırlığında azalma (kilo verme) ve DASH diyeti uygulaması ile fermente süt ürünlerinin KB değerini düşürmede toplam etkisi araştırıldığı için farklılık göstermektedir. Ancak yaşam şekli değişikliği açısından kilo verme ve DASH diyeti uygulamasının toplam etkisi beklediğimiz sonucu vermemiştir.

4.5. Kan değerleri

Hastalardan aç karnına çalışma öncesi ve sonrasında alınan kan örnekleri analiz edilmiştir. Başlangıç değerlerine göre serum sodyum, potasyum, kreatinin, açlık glukoz, hemoglobin değerinde her üç grupta da önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu değerler bakımından bizim çalışma sonuçlarımız diğer bazı çalışmalarla [33,163] uyumludur.

Usinger et al. [33], *L. helveticus* ile fermente edilmiş sütün prehipertansiyon ve sınırda hipertansiyonu olan toplam 90 bireyde yaptıkları çalışmada, kreatinin, potasyum, sodyum ve lipit normal sınırlar içinde olup gruplar arasında fark bulunmamıştır. Hata et al [163] yaptıkları çalışmada, biyokimyasal ve hematolojik endeksler açısından her iki grupta fark olmadığını ve ekşi süt grubunda glukoz değerinde çok az bir düşme olduğunu fakat bu düşmenin önemli bulunduğunu bildirmişlerdir. Her iki grupta diğer biyokimyasal ve hematolojik değerlerde başlangıçtan önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Ancak, Jauhiainen and Korpela'nın [32] yaptığı çalışmada yüksek normal KB'ye sahip test grubundaki bireylerde, kreatinin ve sodyum; plasebo grubundaki bireylerde kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir artış olmuştur. Test grubunda hemoglobin, potasyum ve plasebo grubunda hemoglobin hematokrit değerlerinde

istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmüştür. Ilımlı hipertansiyon grubunda test ve plasebo grubunda kreatinin seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir artış olmuştur. Test grubunda hemoglobin hematokrit değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir düşme görülmüştür. Diğer biyokimyasal parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmemiş ve test ve plasebo grubunda önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Engberink et al. [34], fermente süt ile sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada, 8 hafta sonunda sodyum değerindeki değişme konsantre fermente süt bazlı laktotripeptit için $-17,7 \pm 15,0$ mmol/L; enzimatik laktotripeptit için $-9,2 \pm 10,8$ mmol/L; sentetik laktotripeptit için $-2,3 \pm 14,3$ mmol/L ve plasebo için $3,9 \pm 16,0$ mmol/L'dir. Potasyum değeri için 8 haftadaki değişim sırasıyla $-8,8 \pm 5,4$, $-0,2 \pm 5,8$, $-14,0 \pm 4,7$ ve $-3,8 \pm 7,0$ mmol/L'dir. Plazma glukoz, böbrek fonksiyonu göstergeleri ve hematoloji dört grupta benzer olup çalışma süresince önemli değişiklik olmamıştır.

Önceki çalışmalar lipit metabolizması üzerinde fermente sütlerin olumlu bir etkisinin olduğunu bildirmiştir [170]. Fluegel et al. [174] genç bireylerde yaptıkları çalışmada 6 hafta boyunca peyniraltı suyu içecekleri toplam ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde; $0,2$ mmol/L (sırasıyla %4,3 ve %7,4; $p \leq 0,001$ ve $p \leq 0,05$) azaltmıştır. Bununla birlikte, önemli ana etkileri (kontrol ve hidrolizat grupların toplamı) toplam kolesterol (6 hafta sonra $4,4 \pm 0,8$ mmol/L, başlangıç değeri $4,6 \pm 0,8$ mmol/L'dir. $p \leq 0,001$) ve LDL-C (6 hafta sonra $2,5 \pm 0,7$ mmol/L, başlangıçta $2,7 \pm 0,8$ mmol/L; $p \leq 0,05$) değerlerindeki düşüş altı haftalık müdahale sonrasında gözlenmiştir.

Benzer bir şekilde, Kawase et al. [194], %2,2 peyniraltı suyu konsantresi ihtiva eden 200 ml'lik fermente sütün (*Lactobacillus casei* ve *S. thermophilus*) hem toplam kolesterolü $0,2$ mg/L (%3,4) hem de serum kolesterol düzeyleri $5,2$ mmol/L'nin üzerinde olan prehipertansif erkeklerde 5 mmHg ile SKB'yi önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Klinik çalışmaların sonuçları probiyotik yoğurt tüketiminin toplam kolesterol ve LDL-kolesterol konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürdüğünü ortaya koymaktadır [195].

Bizim çalışmamızda prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde her 3 gruba sebze ve meyve tüketimi artırılmış, doymuş ve toplam yağ asidi sınırlanmış ve az yağlı süt ürünlerini içeren DASH diyeti uygulanmıştır. Çalışma sonunda toplam kolesterol değerinde her üç grupta da azalma olmasına rağmen sadece probiyotik yoğurt grubunda

azalma anlamlı bulunmuştur (-15,0 mg/dl; $p=0,048$). Trigliserit değerinde her üç grupta başlangıç değerlerine göre azalmalar olmuştur. Kontrol, kefir ve probiyotik yoğurt gruplarında azalmalar sırasıyla -19,89, -19,96 ve -32,99 mg/dl değerlerine ulaşmıştır, ancak TG değerindeki azalma sadece probiyotik yoğurt grubunda anlamlıdır ($p=0,013$). HDL ve LDL düzeylerinde her üç grupta önemli bir değişiklik olmamıştır.

Aihara et al. [13] yaptığı çalışmada, test grubunda HDL kolesterolünde, başlangıç değerine göre istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmüştür. Ancak prehipertansiyon ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde her iki grupta da süt proteini hidrolizatlarının kan ve idrar parametrelerine istatistiksel olarak önemli bir etkisi olmamıştır [173].

Jauhiainen et al. [137], *L. helveticus* ile fermente edilmiş bir süt ürünü ile hipertansiyonu olan bireylerde, laboratuvar analizleri veya serum lipit değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. 24 hafta sonunda serum toplam kolesterol değerleri peptit grubunda biraz daha düşük olma eğilimindedir (toplam kolesterol; peptit grubunda -0,21 mmol/l, plasebo grubunda 0,034 mmol/l, $p=0,077$, LDL kolesterol; peptit grubunda -0,13 mmol/l, plasebo grubunda 0,018 mmol/l, $p=0,17$) bulunmuştur.

Jauhiainen and Korpela'nın [32] yaptığı çalışmada, tedavi sonunda KB değerlerinde yüksek normal KB'ye sahip test grubunda triaçilgliserol değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir artış olmuştur. Test grubunda HDL-kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmüştür. Diğer biyokimyasal parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmemiştir ve test ve plasebo grubunda önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Hata et al. [163] yaptıkları çalışmada her iki grupta toplam kolesterol, HDL kolesterol, triaçilgliserol değerlerinde başlangıçtan önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine Algerholm-Larsen et al. [170] tarafından 70 sağlıklı kişi ile yapılan ve 8 hafta süren çalışmada 4 hafta sonunda toplam kolesterol, HDL kolesterol, triaçilgliserol değerlerinde önemli bir değişiklik veya fark olmadığı ancak 8. hafta sonunda LDL kolesterolünde azalma ($0,26 \pm 0,10$ mmol/L; %8,4; $p<0,05$) olduğu ancak gruplar arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Hipertansiyon sıklıkla hiperkolesterolemi veya lipit anormalliği ve obezite ile ilişkilidir [196]. Hipertansiyonu olan hastalarda sıklıkla yüksek HDL kolesterol seviyesi daha düşük ve trigliserid düzeyleri daha yüksektir. Toplam kolesterol seviyesinin 6,4 mmol/L'yi aşması KB'nin yükselmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, lipit metabolizması bozuklukları genellikle hipertansiyona neden olmaktadır. Kolesterol sentezi ve emilimi başlıca bağırsaklarda olduğu için bağırsak mikroflorasının lipit metabolizması üzerinde çok önemli etkileri vardır. Son çalışmalar, probiyotiklerin kan kolesterol seviyelerinin düşürülmesinde ve oksidasyona karşı LDL direncini artırmak gibi lipit bozuklukları geliştirebileceğinden KB'de bir düşüşe neden olabileceğini göstermiştir [197].

Kieling et al. [198], *L. acidophilus* 145 ve *B. longum* 913 ile takviye edilen yoğurdun kolesterol düşürücü etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışma 21 hafta süreli olup 300 g/gün yoğurt tüketilmiş ve elde edilen sonuçlar 0.3 mmol/L değerinde HDL-kolesterolünde önemli ($P < 0.05$) bir artış olduğunu ve LDL/HDL kolesterol oranının 3,24'ten 2,48'e düştüğünü göstermiştir.

Kolesterol metabolizmasının kontrolü aracılığıyla probiyotikler ile kolesterolün azaltılmasına yönelik çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu öne sürülen mekanizmalardan bazıları şunlardır; probiyotikler tarafından kolesterolün asimilasyonu ile bağırsaklarda kolesterol emilimini azaltarak kolesterolün dışarı atılmasıdır [199]. Aynı zamanda hücre yüzeyine kolesterolün bağlanması yoluyla kolesterolün ortamdan çıkarılması ve bazı probiyotiklerin hücre yüzeyine yapışan ve kolesterolü emebilen eksopolisakkaridleri (EPS) üretebilmesi ve safra asitlerini bağlamaları yolu ile kolesterol emilimi azaltılmaktadır [200, 201].

4.6. Yan etki

Ürünlerin tüketiminden kaynaklanan karın ağrısı, kabızlık, ishal, şişkinlik hissi, bulantı gibi her hangi bir yan etki ve olumsuz duruma maruz kalıp kalmadıkları ürün tüketimlerinden sonra yapılan birebir görüşmelerde sorgulanmıştır. Hastaların beyanlarına göre ürünlerin tüketiminden sonra herhangi bir yan etki veya olumsuz durum olmadığı, sadece 2 hastada önceden var olan kabızlık sorununun kalktığı bildirilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda VPP ve İPP peptitlerinin yüksek dozlarının bile güvenli olduğu bildirilmiştir [13, 114, 169]. Boelsma ve Kloek'un yaptığı çalışmada kullanılan süt protein hidrolizatları kan ve idrar parametrelerinde herhangi önemli bir yan etkiye neden olmadığından güvenli kabul edilmiştir [173].

Usinger et al. [33], prehipertansiyon ve sınırda hipertansiyonlu bireylerde yaptıkları çalışmada *L. helveticus* ile fermente edilmiş sütün iyi tolere edildiği ve sadece bir katılımcıda hafif gastrointestinal ağrı ve şişkinlik olduğu bildirilmiştir.

Jauhiainen and Korpela [32] yaptıkları çalışmada, herhangi bir yan etki görülmemiştir. Plasebo grubunda 4, test grubunda 2 hastada geçici diyare; plasebo grubunda 2, test grubunda 1 kişide konstipasyon haricinde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu görülen yan etkilerin tablet tüketiminden kaynaklanmadığı belirtilmiştir.

Seppo et al. [18] yaptığı çalışmada, hipertansif hastalar her gün 150 ml *L. helveticus* LBK-16H ile fermente edilmiş süt ile veya kontrol ürünü ile beslenmişlerdir. Kontrol grubundaki bir hastada karında şişkinlik bir hastada da gaz şikayeti dışında hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu şikayetlerin hiçbirisinin çalışma ürününden kaynaklanmadığı bildirilmiştir.

Xu et al. [14] tarafından randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi, prehipertansif ve hipertansif bireylerde yapılmıştır. RCT'in çoğunda, her iki grupta da birkaç küçük yan etkiler gözlenmiştir. Ancak, bu yan etkiler tedaviye bağlı olarak kabul edilmemiştir. Bizim bulgularımız bu çalışma sonuçları ile uyumludur.

Ancak bazı çalışmalarda olumsuz bazı etkiler tespit edilmiştir. Jauhiainen et al. [114] tarafından yapılan çalışmada, hipertansif bireylerde, *L. helveticus* grubunda 53 bireyden 13 ve kontrol grubunda 55 bireyden 12'si olumsuz etkiler ($p=0,820$) bildirmiştir. *L. helveticus* grubunda olumsuz durumlar; midede ağrı, şişkinlik, karında şişkinlik, grip, diz ağrısı, idrar yolu iltihabı, jinekolojik inflamasyon ve test ürünü beğenmemeye iken kontrol grubunda, istenmeyen durumlar; midede ağrı, şişkinlik, karında şişkinlik, ishal, grip, kırılmış ayak bileği ve idrar yolu iltihabı olarak bildirilmiştir.

Hata et al. [163], 8 hafta süren çalışmalarında yan etkiler olarak ekşi süt tüketen grupta bir kadında karın ağrısı ve iki kişide kabızlık ve plasebo grubundan bir kadın ve bir erkekte ishal görülmüştür.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımı ile hipotansiyon, artmış potasyum seviyesi, azalmış böbrek fonksiyonu, öksürük, anjiyoödem, deri döküntüsü gibi yan etkiler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [24]. Kuru öksürük ACE inhibitörlerinin en sık görülen yan etkisidir ve yaşam kalitesinin azalmasının veya uygulama sonlandırma nedenlerinden biridir [13]. Fermente süt ile yapılan herhangi bir çalışmada tedaviden kaynaklı ciddi olumsuz olaylar veya yan etkiler olduğu bildirilmemiştir [25]. Dolayısıyla prehipertansif veya evre-1 hipertansiyon hastaları için KB kontrolünde fermente sütler ciddi herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadan rahatlıkla tüketilebilir.



5. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon, kalp yetmezliği, inme, koroner kalp hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi kalp damar hastalıkları için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon tüm dünyada genç sayılan aktif nüfusun %20-45'ini etkilemektedir. Hipertansiyonun kontrol ve önlenmesinde ilaç dışı tedavilere ilgi giderek artmaktadır. Diyet ve yaşam tarzı değişikliği (kilo verme, sigara içenler için sigarayı bırakma, egzersiz) hipertansiyonun önlenmesi için etkili bir yöntem olabilmektedir. Hipertansiyonun tedavisinde kullanılan pek çok sentetik ACE inhibitörlerinin bir çok yan etkileri vardır. İlaçların yan etkileri ve maliyeti de göz önüne alındığında bu yöntemler ilaçlara olan ihtiyacı azaltabilen etkili yöntemler olarak düşünülebilir.

Fermente süt ürünlerinin gıda bileşimi, probiyotik bakteri ve peptitler içermeleri sebebiyle bir çok hastalıkların tedavi ve önlenmesinde güvenle kullanılabilir. Fermente süt ürünlerinden, hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar kadar etkili olmasa da bir çok antihipertansif etkinliği gösterilmiş peptitler elde edilmiştir. Günlük beslenmemizde doğal olarak tüketilen fermente süt ürünleri gibi gıdalardan elde edilen ve herhangi olumsuz yan etkileri olmayan bu peptitler ilaçlara bir alternatif veya yardımcı olarak düşünülebilir.

Fermente sütlerin antihipertansif etkileri üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmaya devam ederken, sonuçlar özellikle son yıllarda tutarsız olmuştur. Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde fermente süt ürünlerinden kefir üzerine yapılan çalışmaların sayısı ise oldukça azdır.

Bu çalışmada fermente süt ürünleri olarak kefir, probiyotik yoğurt, ticari olarak temin edilebilen veya evde yapılan normal yoğurt tüketiminin prehipertansif ve evre-1

hipertansiyon hastalarında etkisi araştırılmıştır. Araştırmamızın sonucuna göre fermente süt ürünlerinin genel olarak (ofis ve 24 saatlik KB izlemi sonucuna göre) KB düşürücü etkileri vardır. Ancak kefir fermente sütün, normal günlük kullanımının prehipertansif ve evre-1 hipertansif kişilerde hem ofis hem de 24 saatlik KB izlemi dikkate alındığında KB düşürücü etkisi dikkati çekmektedir. Ayrıca hipertansiyonun farmakolojik olmayan diyet tedavisinde potansiyel olumlu bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Kefir prehipertansif ve evre I hipertansif hastalarda önemli KB düşürücü ürün olarak günlük beslenmelerinde yer verilmesi tavsiye edilebilir.

Ofis SKB ve DKB ölçümüne göre probiyotik yoğurt ve kefir grubunda düşmeler anlamlı bulunmuş ancak 24 saatlik KB izlemine göre kefir grubunda düşmeler anlamlı iken probiyotik yoğurt grubunda düşmelerin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Çalışmaların çoğunda ofis ve ev KB ölçümlerinin kullanıldığı dikkate alındığında farklı KB ölçüm yöntemlerinin sonuçlarının farklı olabileceği açıktır. Nitekim bizim çalışmamızda da bu durum açıkça görülmüştür.

Çalışmaya katılan gönüllülerde önemli yan etkiler ve serum kan değerlerinde azalmalar görülmemiş hatta her üç grupta da serum kolesterol değerlerinde azalmalar olmuştur. Dolayısıyla fermente süt ürünleri, prehipertansif ve evre-1 hipertansiyonu olan kişilerde güvenli ve nispeten kısa bir zaman sürecinde klinik açıdan uygun KB düşürücü etki göstermeleri göz önüne alındığında yüksek KB'yi önlemek veya azaltmak için sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri için iyi bir adaydır.

Enerji değeri yüksek beslenme ve şişmanlama sonucu vücut yağında artma olacaktır. Bu da kalp-damar hastalığı, hipertansiyon gibi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Varsa fazla kiloların verilerek vücut ağırlığı korunmalıdır. Şeker gibi saf karbonhidrat ve aşırı yağlı gıdaların azaltılıp potasyumdan zengin sebze ve meyvelerin artırıldığı, fermente süt ürünlerini içeren bir beslenme kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlayacaktır. Fermente süt ürünlerinin iyi bir protein, kalsiyum kaynağı olmaları ve sağlığa faydalı probiyotik bakteri içermelerinden dolayı hipertansiyon hastaların yanı sıra hiperlipidemili bireylerde de yararlı olacaktır.

Fermente sütlerin hipertansiyon üzerindeki etkilerine yönelik yapılan bu çalışma Türkiye'de bir ilktir. Ayrıca kefir ile ilgili yapılan çalışmalar çok sınırlı sayıda olduğu için bu alanda bir katkı sağlayacaktır. Kefir fermente sütün tüketimi önemli KB düşmesi

sağladığından üzerinde durulması gereklidir. Kolesterol ve TG değerlerinde probiyotik yoğurt grubunda anlamlı azalmalar olmuştur. Ancak ülkemizi temsil etmek için fermente süt ürünleri ile daha geniş kapsamlı bir çalışmanın yapılması gereklidir.



KAYNAKLAR

1. Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K., He, J. , 2005. Global burden of hypertension. **Lancet** , **365**: 217–223.
2. Collins, R., Mac Mahon, S.,1994. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. **British Medical Bulletin**, **50**: 272–298.
3. Onat, A., Yazici, M., Can, G., Kaya, Z., Bulur, S., Hergenç, G., 2008. Predictive value of prehypertension for metabolic syndrome, diabetes, and coronary heart disease among Turks. **American Journal of Hypertension**, **21**: 890-895.
4. Qureshi, A. I., Suri, M. F., Kirmani, J. F., Divani, A. A., Mohammad, Y. , 2005. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? **Stroke**, **36**: 1859-1863.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. **Journal Hypertension**, **21**(6): 1011–1053.
6. WHO. The world health report [chapter 4]. Geneva: WHO; 2002. pp. 1–13.
7. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., 2002. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, **360**: 1903-1913.
8. MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R. Sorlie, P. Neaton, J. Abbot, R. Godvin, J. Dyer, A. Stamler, J., 1990. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. **Lancet**, **335**: 765–774.
9. Cook, N. R., Cohen, J., Hekbert, P. R., Taylor, J. O., Hennekens, C. H., 1995. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. **Archives of Internal Medicine**, **155**: 701-709.

10. Altun, B., Arıcı, M., Nergizoğlu, G., Derici, Ü., Karatan, O., Turgan, Ç., Sindel, S. Erbay, B. Çağlar, S., 2005. the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. **Journal Hypertension**, **23**: 1817-1823.
11. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., 2003. National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, the JNC 7 report. **JAMA**, **289**: 2560–2572.
12. Jäkälä, P. and Vapaatalo, H., 2010. Antihypertensive Peptides from Milk Proteins Review. **Pharmaceuticals**, **3**: 251-272.
13. Aihara, K., Kajimoto, O., Hirata, H., Takahashi, R., Nakamura, Y., 2005. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high normal blood pressure or mild hypertension. **Journal of the American College of Nutrition**, **24**: 257-265.
14. Xu, JY., Qin, LQ., Wang, PY., Li, W., Chang, C., 2008. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**, **24**: 933–940.
15. Cicero, AF., Gerocarni, B., Laghi, L., Borghi, C., 2011. Blood pressure lowering effect of lactotripeptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. **Journal of Human Hypertension**, **25**: 425–436.
16. Nakamura, Y., Yamamoto, N., Sakai, K., Takano, T., 1995. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. **Journal of Dairy Science**, **78**: 1253–1257.
17. Mizushima, S., Ohshige, K., Watanabe, J., Kimura, M., Kadowaki, T., Nakamura, Y. Tochikuba, O., Ueshima, H., 2004. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. **American Journal Hypertension**, **17**: 701–706.

18. Seppo, L., Jauhiainen, T., Poussa, T., Korpela, R., 2003. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure lowering effect in hypertensive subjects. **American Journal Clinical Nutrition**, 77: 326–330.
19. Tuomilehto, J., Lindström, J., Hyyrynen, J., Korpela, R., Karhunen M.L., Mikkola, L., Jauhiainen T, Seppo L, Nissinen, A., 2004. Effect of ingesting sour milk fermented using *Lactobacillus helveticus* bacteria producing tripeptides on blood pressure in subjects with mild hypertension. **Journal of Human Hypertension**, 18: 795–802.
20. Karpuz, H., 2010. Hipertansiyon, Teşhisten Tedaviye Pratik Güncel Bilgiler, Kardiyovasküler Risk Yönetim Serisi, Fomat Matbaacılık, Bursa, 164 s.
21. Kozan, Ö., 2009. Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama. Avrupa Tıp Kitapçılık, 1.Baskı, İstanbul, 807 s.
22. Aydın, K., 2008. Hipertansif Hastalarda Hedef Tansiyon Değerlerine Ulaşma Oranlarının Holter (ABPM) ile Değerlendirilmesi. T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 57 s.
23. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., 2007. Guidelines for the management of Arterial Hypertension: The task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Journal of Hypertension**, 25: 1105-1187 .
24. FitzGerald, R.J., Murray, B.A., Walsh, D.J., 2004. Hypotensive peptides from milk proteins, **Journal of Nutrition**, 134: 980-988.
25. Usinger, L., Ibsen, H., Jensen, L.T., 2009. Does fermented milk possess antihypertensive effect in humans? -a review. **Journal of Hypertension**, 27(6):1115-1120.
26. Aluko, R.E., 2012. Functional Foods and Nutraceuticals-Bioactive Peptides. **Food Science Text Series**, pp 37-61.
27. Brown, N.J., Vaughan, D.E., 1998. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Circulation**, 97: 1411–1420.

28. Lye, H.S., Kuan,C.Y., Ewe, J.A., Fung, W.Y. and Liong, M.Z., 2009. The Improvement of Hypertension by Probiotics: Effects on Cholesterol, Diabetes, Renin, and Phytoestrogens - Review .**International Journal of Molecular Sciences**, **10**: 3755-3775.
29. Saito, T., 2008. Antihypertensive Peptides Derived from Bovine Casein and Whey Proteins. pp. 295-317. In: Advances in Experimental Medicine and Biology: Bioactive Components of Milk; (Eds: E. Bösze) Springer: ISSN:0065-2598. New York, USA.
30. Appel, L.J., Moore,T.J., Obarzanek, E., Vollmer, W.M., Svetkey, L.P., Sacks, F.M., 1997. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **New England Journal of Medicine**, **336**: 1117–1124.
31. Sacks, F.M., Svetkey, L.P., Vollmer, W.M., Appel, L.J., Bray, G.A., Harsha, D., Obarzanek, E., Conlin, P.R., Miller, E.R., Simons-Morton, D.G., Karanja, N., Lin, P.H., 2001. for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. **New England Journal of Medicine**, **344**: 3-10.
32. Jauhiainen,T., Korpela, R., 2007. Milk Peptides and Blood Pressure. **Journal of Nutrition**, **137**: 825S–829.
33. Usinger, L., Jensen, LT., Flambard, B., Linneberg, A., Ibsen, H., 2010. The antihypertensive effect of fermented milk in individuals with prehypertension or borderline hypertension. **Journal of Human Hypertension**, **24**: 678–683.
34. Engberink, M.F., Schouten, E.G., Kok, F.J., van Mierlo, L.A., Brouwer, IA., Geleijnse, J.M. ,2008. Lactotripeptides show no effect on human blood pressure: results from a double-blind randomized controlled trial. **Hypertension**, **51**:399– 405.
35. Murray, B.A., FitzGerald, R.J., 2007. Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: Biochemistry, bioactivity and production. **Current Pharmaceutical Design**, **13** (89): 773-791.

36. Ebringer, L., Ferencik, M., Krajcovic, J., 2008. Beneficial Health Effects of Milk and Fermented Dairy Products – Review. **Folia Microbiology**, **53** (5): 378–394.
37. Dong, J.Y., Szeto, I.M., Makinen, K., Gao, Q., Wang, J., Qin, L.Q., Zhao, Y., 2013. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta analysis of randomised controlled trials-Systematic Review with Meta-analysis. **British Journal of Nutrition**, **110**: 1188–1194.
38. Hafeez, Z., Kiefer, C.C., Roux, E., Perrin, C., Miclo, L., Dary-Mourot, A., 2014. Strategies of producing bioactive peptides from milk proteins to functionalize fermented milk products. **Food Research International**, **14**: 391-393.
39. Sipola, M., Finckenberg, P., Korpela, R., Vapaatolo, H., Nurminen, M.L., 2002. Effect of long-term intake of milk products on blood pressure in hypertensive rats. **Journal of Dairy Research**, **69**: 103–111.
40. Parvez, S., Malik, K.A., Ah Kang, S., Kim, H.Y., 2006. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health- review article. **Journal of Applied Microbiology**, **100**: 1171–1185.
41. Brunser, O., Gotteland, M., 2010. Probiotics and prebiotics in human health- an overview, pp. 73-93. In: Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics. Chapter 6, (Eds: Watson ,R.R., Preedy V.R.). Elsevier Inc. Santiago, Chile.
42. Vasiljevic, T., Shah, N.P., 2008. Probiotics-From Metchnikoff to bioactives- Review. **İnternal Dairy Journal**, **18**: 714-728.
43. Salminen, S., Nybom, S., Meriluoto, J., Collado, M.C., Vesterlund, S., El-Nezami, H., 2010. İnteraction of probiotics and pathogens-benefits to human health. **Current Opinion in Biotechnology**, **21**:157-167.
44. Özden, A., 2013. Probiyotik-Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler. **Güncel gastroloji**, **17** (1): 22-38.
45. Sağdıç, O., Küçüköner, E., Özçelik, S., 2004. Probiyotik ve prebiyotiklerin fonksiyonel özellikleri. **Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi**, **35** (3-4): 221-228.

46. Yang, Y.X., He, M., Hu, G., Wei,J., Pages, P., Yang, X.H., Bourdu-Naturel, S., 2008. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. **World Journal of Gastroenterology**, **28**; 14 (40): 6237-6243.
47. Coşkun, T., 2006. Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotikler-Derleme. **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi**, **49** (2) : 128-148.
48. Kılıç, İ., Şahin, Ö., 2013. Yenidoğanlarda probiyotik kullanımı-Derleme. **Klinik Tıp Pediatri dergisi**, **5** (2): 29-35.
49. Türkeli, A., Yüksel, H., 2013. Probiyotik ve alerji-Derleme. **Klinik Tıp Pediatri Dergisi**, **5** (2): 17-24.
50. Ülger, Ş., 2013. Kanser ve probiyotikler-Derleme. **Klinik Tıp Pediatri dergisi**, **5** (2): 11-16.
51. Kieling, G., Schneider, J., Jahreis, G., 2002. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. **European Journal of Clinical Nutrition**, **56**: 843-849.
52. Trachoo, N., 2002. Review. Yoğurt: The fermented milk. **Songklanakarin Journal of Science Technology**, **24** (4): 727-737.
53. Shah, N., 2003. Yogurt: The product and its manufacture, pp 6252-6259. In: Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Eds: B. Caballero, L.C. Trugo, P.M. Finlas) Academic Press, New York, U.S.A.
54. Ramchandran, L., 2009. Physico-Chemical and Therapeutic Properties of Low-Fat Yogurt as Influenced by Fat Replacers, Exopolysaccharides and Probiotics. Ph.D Thesis. School of Biomedical and Health Sciences, Faculty of Health, Engineering and Science, Victoria University, Victoria, Australia, 278 pp.
55. Chandan, R.C., 2006. Manufacturing Yogurt and Fermented Milks. Blackwell Publishing. Ames, Iowa, USA. 355 pp.
56. McKinley, M.C., 2005. The nutrition and health benefits of yogurt. **International Journal of Dairy Technology**, **58**: 1-12.
57. FAO/WHO., 2002. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in foods. London ON, Canada.

58. Shah, N. P., 2007. Functional cultures and health benefits. **International Dairy Journal**, **17**: 1262-1277.
59. Shortt, C., Shaw, D., Mazza, G., 2004. Overview of opportunities for health-enhancing functional dairy products, pp: 1-12. In: Handbook of Functional Dairy Products. Shortt (Eds: C. Shortt, J. O'Brien) CRC Press: New York, U. S. A.
60. Alhaj, O.A., Kanekian, A.D., Peters, A.C., 2007. Investigation on whey proteins profile of commercially available milk-based probiotics health drinks using fast protein liquid chromatography. **British Food Journal**, **109**: 469-480.
61. Stanton, C., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Sinderen, D.V., 2005. Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. **Current Opinion in Biotechnology**, **16**: 198-203.
62. Vermeirssen, V., van Camp, J., Verstraete, W. 2004. Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. **British Journal of Nutrition**, **92**: 357-366.
63. Korhonen, H., Pihlanto-Leppälä, A., 2004. Milk-derived bioactive peptides: Formation and prospects for health promotion, pp 109-124. In: Handbook of Functional Dairy Products. (Eds: C. Shortt, J. O'Brien). CRC Press, New York, U.S.A.
64. López-Fandiño, R., Otte, J., van Camp, J., 2006. Physiological, chemical and technological aspects of milk-protein-derived peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity. **International Dairy Journal**, **16**: 1277-1293.
65. Maeno, M., Yamamoto, N., Takano, T., 1996. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. **Journal of Dairy Science**, **79**: 1316-1321.
66. Yamamoto, N., Maeno, M., Takano, T., 1999. Purification and characterization of an antihypertensive peptide from a yogurt-like product fermented by *Lactobacillus helveticus* CPN4. **Journal of Dairy Science**, **82**: 1388-1393.
67. Akalin, A. S., Göncü, S., Düzel, S., 1997. Influence of yogurt and acidophilus yogurt on serum cholesterol levels in mice. **Journal of Dairy Science**, **80**: 2721-2725.

68. Sarkar,S., 2008. Biotechnological innovations in kefir production- a review. **British Food Journal**, **110** (3): 283-295.
69. Karatepe, P., Yalçın, H., Patır, B., Aydın, I., 2012. Kefir ve kefirin mikrobiyolojisi. **Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR**, **10** (1): 1-10. www.mikrobiyoloji.org/pdf/702120101.pdf (Erişim tarihi: 25.01.2013)
70. Özden, A., 2008. Diğer Fermente Süt Ürünleri. **Güncel Gastroenteroloji**, **12** (3): 169-181.
71. Sarkar, S., 2007. Potential of kefir as a dietetic beverage – a review. **British Food Journal**, **109** (4): 280-290.
72. Wang, S.Y., Chen, H.C., Liu, J.R., Lin, Y.C., Chen, M.J., 2007. Identification of Yeasts and Evaluation of their Distribution in Taiwanese Kefir and Viili Starters. **Journal of Dairy Science**, **91**: 3798–3805.
73. AlpKent, Z., Demir, M., 2004. Kefir ve kefirin sağlık üzerine etkileri, 257-262. I. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu, 23-24 Eylül, 2004, Van, Türkiye.
74. Farnworth, E.R., 2005. Kefir – a complex probiotic. **Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods**, **2** (1): 1–17.
75. Grønnevik, H., Falstad, M., Narvhus, J.A., 2011. Microbiological and chemical properties of Norwegian kefir during storage. **International Dairy Journal**, **21**: 601-606.
76. Witthuhn, R.C., Schoeman, T., Britz, T.J., 2004. Isolation and characterization of the microbial population of different South African kefir grains. **Society of Dairy Technology**, **57**(1): 33-37.
77. Karagözlü, C., 2003. Kefir – probiotic fermented milk product. 50 th Anniversary of the university of food technology HIFFI 2003 Oct 15-17; UFTA Academic Publising House, Plovdiv – Bulgaria. Collection of scientific works of the HIFFI Plovdiv 2003; 404-409.
78. Altay, F., Karbancıoğlu-Güler, F., Daskaya-Dikmen, C., Heperkan, D., 2013. A review on traditional Turkish fermented non alcoholic beverages: Microbiota, fermentation process and quality characteristics. **International Journal of Food Microbiology**, **167**: 44–56.

79. Guzel-Seydim, Z., K k-Taş, T., Greene, A.K., 2010. Kefir and koumiss: Microbiology and technology, pp. 143–163. In: Development and Manufacture of Yogurt and Other Functional Dairy Products. (Ed. F. Yıldız). CRC Press, Boca Raton.
80. Guzel-Seydim, Z.B., Seydim, A.C., Greene, A.K., 2000. Organic acids and volatile flavour components evolved during refrigerated storage of kefir. **Journal of Dairy Science**, **83**: 275-277.
81. FAO/WHO., 2001. Codex Standard for Fermented Milks, 243.
82. Otles, S., Cagindi,  ., 2003. Kefir: a probiotic dairy composition, nutritional and therapeutic aspects. **Pakistan Journal of Nutrition**, **2 (2)**: 54-59.
83. Karag zli , C., 2008. Kefir, pp.17–19. International Symposium Food, Nutrition and Cancer. E.U. Culture Center, April 17–19, 2008, Izmir.
84. Quiros,A., Hernandez-Ledesma, B., Ramos, M., Amigo, L., 2005. Angiotensin – converting enzyme inhibitory activityof peptides derived from caprine kefir .**Journal of Dairy Science** **88**: 3480-3487.
85. Kitts, D.D., Weiler, K., 2003. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. **Current Pharmaceutical Design**, **9**:1309–1323.
86. Korhonen, H., 2009. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. **Journal of Functional Food**, **1**: 177-187.
87. Haug, A., Hostmark, A.T., Harstad, O.M., 2007. Bovine milk in human nutrition – a review. **Lipids Health. Disease**, **6**: 25.
88.  zden, A., 2007.Yoğurt ve sağlıklı yaşam. **Güncel Gastroenteroloji**, **11 (3)**: 166-178.
89. FitzGerald, R.J., Meisel, H., 2000. Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. **British Journal of Nutrition**, **84 (1)**: 33–37.
90. Boelsma, E., Kloek, K., 2009. Lactotripeptides and antihypertensive effects: A critical review. **British Journal of Nutrition**, **101**: 776–786.
91. Ledesma, B.H., Nebot, M.J.G., Tom , S.F., Amigo,L., Recio,I., 2013. Review- Dairy protein hydrolysates: Peptides for health benefits. **International Dairy Journal** **30**: 1-19.

92. Korhonen, H., Pihlanto, A., 2006. Bioactive peptides: Production and functionality. **International Dairy Journal**, **16**: 945–960.
93. Hernández-Ledesma, B., Amigo, L., Ramos, M., Recio, I., 2004. Angiotensin converting enzyme inhibitory activity in commercial fermented products. Formation of peptides under simulated gastrointestinal digestion. **Journal of Agriculture Food Chemistry**, **52**: 1504–1510.
94. Meisel, H., FitzGerald, R.J., 2003. Biofunctional peptides from milk proteins: Mineral binding and cytomodulatory effects. **Current Pharmaceutical Design**, **9**: 1289–1295.
95. Gobbetti, M., Minervini, F., Rizzello, C.G., 2004. Angiotensin-I converting-enzyme-inhibitory and antimicrobial bioactive peptides. **International Journal of Dairy Technology**, **57**: 172–188.
96. Gobbetti, M., Minervini, F., Rizzello, C.G., 2007. Bioactive peptides in dairy products, pp. 489–517. In: Handbook of food products manufacturing (Ed. Y. H. Hui) , John Wiley and Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.
97. Hernández-Ledesma, B., Quiros, A., Amigo, L., Recio, I., 2007. Identification of bioactive peptides after digestion of human milk and infant formula with pepsin and pancreatin. **International Dairy Journal**, **17**: 42–49.
98. Jiang, Z., Tian, B., Brodkorb, A., Huo, G., 2010 . Production, analysis and in vivo evaluation of novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from bovine casein. **Food Chemistry**, **123**: 779-786.
99. Tsai, J.S., Chen, T.J., Pan, B.S., Gong, S.D., Chung, M.Y., 2008. Antihypertensive effect of bioactive peptides produced by protease-facilitated lactic acid fermentation of milk. **Food Chemistry**, **106**: 552-558.
100. Mizuno, S., Matsuura, K., Gotou, T., Nishimura, S., Kajimoto, O., Yabune, M., Kajimoto, Y., Yamamoto, N., 2005. Antihypertensive effect of casein hydrolysate in a placebo controlled study in subjects with high normal blood pressure and mild hypertension. **British Journal of Nutrition**, **94**: 84–91.
101. FitzGerald, R.J., Murray, B.A. 2006. Bioactive peptides and lactic fermentations. **International Journal of Dairy Technology**, **59**: 118–125.

102. Lopez-Fandino, R., Otte, J., van Camp, J., 2006. Physiological, chemical and technological aspects of milk-protein-derived peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity. **International Dairy Journal**, **16**: 1277–1293.
103. Lehtinen, R., Jauhiainen, T., Kankuri, E., Lindstedt, K., Kovanen, P.T., Kerojoki, O., Korpela, R., Vapaatalo, H., 2010. Effects of milk casein-derived tripeptides Ile-Pro-Pro, Val-Pro-Pro, and Leu-Pro-Pro on enzymes processing vasoactive precursors in vitro. *Arzneim. Forsch/Drug Research*, **60** (4): 182–185.
104. Mullally, M.M., Meisel, H., FitzGerald, R.J., 1996. Synthetic peptides corresponding to alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin sequences with angiotensin- I-converting enzyme inhibitory activity. **Biological Chemistry Hoppe-Seyler**, **377**: 259–260.
105. Nakamura, Y., Yamamoto, N., Sakai, K., Okubo, A., Yamazaki, S., Takano, T. , 1995. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. **Journal of Dairy Science**, **78**: 777–783.
106. Contreras, M., M., Carrón, R., Montero, M.J., Ramos, M., Recio, I., 2009. Novel casein-derived peptides with antihypertensive activity. **International Dairy Journal**, **19**: 566–573.
107. Quirós, A., Ramos, M., Muguerza, B., Delgado, M.A., Miguel, M., Aleixandre, A., Recio, I., 2007. Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with *Enterococcus faecalis*. **International Dairy Journal**, **17**: 33–41.
108. Yamamoto, N., Akino, A., Takano, T., 1994. Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. **Journal of Dairy Science**, **77**: 917–922.
109. Nakamura, Y., Masuda, O., Takano, T., 1996. Decrease of tissue angiotensin I-converting enzyme activity upon feeding sour milk in spontaneously hypertensive rats. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, **60**: 488–489.
110. Masuda, O., Nakamura, Y., Takano, T., 1996. Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. **Journal of Nutrition**, **126**: 3063–3068.

111. Jäkälä, P., Pere, E., Lehtinen, R., Turpeinen, A., Korpela, R., Vapaatalo, H., 2009. Cardiovascular activity of milk casein-derived tripeptides and plant sterols in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Physiology and Pharmacology**, **60**: 11–20.
112. Jäkälä, P., Hakala, A., Turpeinen, A., Korpela, R., Vapaatalo, H., 2009. Casein-derived bioactive tripeptides IPP and VPP attenuate the development of hypertension and improve endothelial function in salt-loaded Goto-Kakizaki rats. **Journal of Functional Foods**, **1**: 366–374.
113. Maes, W., Van Camp, J., Vermeirssen, V., 2004. Influence of the lactokinin Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg (ALPMHIR) on the release of endothelin-1 by endothelial cells. **Regulatory Peptides**, **118**: 105–109.
114. Jauhiainen, T., Vapaatalo, H., Poussa, T., Kyronpalo, S., Rasmussen, M., Korpela, R., 2005. *Lactobacillus helveticus* fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement. **American Journal of Hypertension**, **18**: 1600–1605.
115. Kajimoto, O., Nakamura, Y., Yada, H., 2001. Hypotensive effects of sour milk in subjects with mild or moderate hypertension. **Journal of Japan Society Nutrition and Food Science**, **54**: 347–354.
116. Donkor, O., Henriksson, A., Vasiljevic, T., Shah, N.P., 2007. Proteolytic activity of dairy lactic acid bacteria and probiotics as determinant of growth and in vitro angiotensin-converting enzyme inhibitory activity in fermented milk. **Lait**, **86**: 21–38.
117. Chen, G.W., Tsai, J.S., Sun Pan, B., 2007. Purification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides and antihypertensive effect of milk produced by protease facilitated lactic fermentation. **International Dairy Journal**, **17**: 641–647.
118. Donkor, O.N., Henriksson, A., Vasiljevic, T., Shah, N.P., 2007. α -Galactosidase and proteolytic activities of selected probiotic and dairy cultures in fermented soymilk. **Food Chemistry**, **104**: 10–20.
119. Rhyänen, E.L., Pihlanto-Leppälä, A., Pahkala, E., 2001. A new type of ripened: Low-fat cheese with bioactive properties. **International Dairy Journal**, **11**: 441–447.

120. Pihlanto-Leppälä, A., Rokka, T., Korhonen, H., 1998. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from bovine milk proteins. **International Dairy Journal**, **8**: 325–331.
121. Ashar, M.N., Chand, R., 2004. Fermented milk containing ACEinhibitory peptides reduces blood pressure in middle aged hypertensive subjects. **Milchwissenschaft**, **59**: 363–366.
122. Meisel, H., Goepfert, A., Günther, S., 1997. ACE-inhibitory activities in milk products. **Milchwissenschaft**, **52**: 307–311.
123. Ong, L., Henriksson, A., Shah, N.P., 2007. Angiotensin converting enzyme-inhibitory activity in Cheddar cheeses made with the addition of probiotic *Lactobacillus casei* sp., **Lait**, **87**: 149–165.
124. Nurminen, M.L., Sipola, M., Kaarto, H., 2000. Alpha-lactorphin lowers blood pressure measured by radiotelemetry in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Life Science**, **66**: 1535–1543.
125. Kunda, P. B., Benavente, F., Catalá-Clariana, S., Giménez, E., Barbosa, J., Sanz,-Nebot, V., 2012. Identification of bioactive peptides in a functional yogurt by micro liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry assisted by retention time prediction. **Journal of chromatography. A**, **1229**: 121–128.
126. Ramchandran, L., Shah, N.P., 2011. Yogurt can beneficially affect blood contributors of cardiovascular health status in hypertensive rats. **Journal of Food Science**, **76**: 131-136.
127. Lim, S.M., Lee, N.K., Park, K.K., Yoon, Y.C., Paik, H.D., 2011. ACE-inhibitory effect and physicochemical characteristics of yogurt beverage fortified with whey protein hydrolysates. **Korean Journal for Food Science of Animal Resources**, **31**: 886–892.
128. Meisel, H., 2005. Biochemical properties of peptides encrypted in bovine milk proteins. **Current Medicinal Chemistry**, **12**: 1905–1919.
129. Regazzo, D., Da Dalt, L., Lombardi, A., Andrighetto, C., Negro, A., Gabai, G., 2010. Fermented milks from *Enterococcus faecalis* TH563 and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LA2 manifest different degrees of ACE-inhibitory and immunomodulatory activities. **Dairy Science and Technology**, **90**: 469–476.

130. Liu, J.R., Wang, S.Y., Chen, M.J., Chen, H.L., Yueh, P.Y., Lin, C.V., 2006. Hypocholesterolaemic effects of milk-kefir and soyamilk-kefir in cholesterol-fed hamsters. **British Journal of Nutrition**, **95** (5): 939-946.
131. Mullally, M.M., Meisel, H., FitzGerald, R.J., 1997. Identification of a novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptide corresponding to a tryptic fragment of bovine beta-lactoglobulin. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, **402**: 99-101.
132. Pihlanto-Leppälä, A., Koskinen, P., Piilola, K., Tupasela, T., Korhonen, H., 2000. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: concentration and characterization of active peptides. **Journal of Dairy Research**, **67**: 53-64.
133. Fuglsang, A., Nilsson, D., Nyborg, N.C., 2002. Cardiovascular effects of fermented milk containing angiotensin-converting enzyme inhibitors evaluated in permanently catheterized, spontaneously hypertensive rats. **Applied Environmental Microbiology**, **68**: 3566–3569.
134. Maeno, M., Yamamoto, N., Takano, T., 1996. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. **Journal Dairy Science**, **79**: 1316–1321.
135. Sipola, M., Finckenberg, P., Santisteban, J., Korpela, R., Vapaatalo, H., Nurminen, M.L., 2001. Long-term intake of milk peptides attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Physiology and Pharmacology**, **52**: 745–754.
136. Jauhiainen, T., Collin, M., Narva, M., Poussa, T., Korpela, R., 2005. Effect of long-term intake of milk peptides and minerals on blood pressure and arterial function in spontaneously hypertensive rats. **Milchwissenschaft**, **60**: 358–362.
137. Jauhiainen, T., Pilvi, T., Cheng, Z.J., Kautiainen, H., Müller, D.N., Vapaatalo, H., Korpela, R., Mervaala, E., 2010. Milk products containing bioactive tripeptides have an antihypertensive effect in double transgenic rats (dTGR) harbouring human renin and human angiotensinogen genes. **Journal of Nutrition and Metabolism**, Volume 2010: 1-6.

138. Jäkälä, P., Jauhiainen, T., Korpela, R., Vapaatalo, H., 2009. Milk protein-derived bioactive tripeptides İPP and VPP protect endothelial function *in vitro* in hypertensive rats. **Journal of Functional Food**, **1**: 266–273.
139. Miguel, M., Recio, I., Ramos, M., Delgado, M.A., Aleixandre, M.A., 2006. Antihypertensive effect of peptides obtained from *Enterococcus faecalis*-fermented milk in rats. **Journal of Dairy Science**, **89**: 3352–3359.
140. Antila, P., Paakkari, I., Järvinen, A., Mattila, M.J., Laukkanen, M., Pihlanto-Leppälä, A., et al., 1991. Opioid peptides derived from *in-vitro* proteolysis of bovine whey proteins. **International Dairy Journal**, **1**: 215–229.
141. Murakami, M., Tonouchi, H., Takahashi, R., Kitazawa, H., Kawai, Y., Negishi, H., Saito, T., 2004. Structural analysis of a new anti-hypertensive peptide (beta-lactosin B) isolated from a commercial whey product. **Journal Dairy Science**, **87**: 1967–1974.
142. Sipola, M., Finckenberg, P., Vapaatalo, H., Pihlanto-Leppälä, A., Korhonen, H., Korpela, R., Nurminen, M.L., 2002. Alpha-lactorphin and beta-lactorphin improve arterial function in spontaneously hypertensive rats. **Life Science**, **71**: 1245–1253.
143. Rodríguez-Figueroa, J.C., González-Córdova, A.F., Torres-Llanez, M.J., García, H.S., Vallejo-Cordoba, B., 2012. Novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced in fermented milk by specific wild *Lactococcus lactis* strains. **Journal of Dairy Science**, **95**: 5536–5543.
144. Rodríguez-Figueroa, J.C., González-Córdova, A.F., Astiazaran-García, H., Vallejo-Cordoba, B., 2013. Hypotensive and heart rate-lowering effects in rats receiving milk fermented by specific *Lactococcus lactis* strains. **British Journal of Nutrition**, **109**: 827–833.
145. Karaki, H., Doi, K., Sugano, S., Uchiwa, H., 1990. Antihypertensive effect of tryptic hydrolysate of milk casein in spontaneously hypertensive rats. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C. Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, **96**: 367–371.
146. Miguel, M., Manso, M.A., López-Fandiño, R., Alonso, M.J., Salas M., 2007. Vascular effects and antihypertensive properties of kappa-casein macropeptide. **International Dairy Journal**, **17**: 1473–1477.

147. Recio, I., Quirós, A., Hernández-Ledesma, B., Gómez-Ruiz, J.A., Miguel, M., Amigo, L., Lopez, E.I., Ramos, M., Aleixandre, A., Contreas, G., 2006. Bioactive peptides identified in enzymatic hydrolysates milk caseins and method of obtaining same. International WO Patent, 131586 B1.
148. Ruiz-Giménez, P., Ibáñez, A., Salom, J.B., Marcos, J.F., Lopez-Diez, J.J., Valles, S., Torregrosa, G., Albroch, E., Manzanares, P., 2010. Antihypertensive properties of lactoferricin B-derived peptides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, **58**: 6721-6727.
149. Miguel, M., Gómez-Ruiz, J.A., Recio, I., Aleixandre, A., 2010. Changes in arterial blood pressure after single oral administration of milk-casein derived peptides in spontaneously hypertensive rats. **Molecular Nutrition and Food Research**, **54**: 1422-1427.
150. Abubakar, A., Saito, T., Kitazawa, H., Kawai, Y., Itoh, T., 1998. Structural analysis of new antihypertensive peptides derived from cheese whey protein by proteinase K digestion. **Journal of Dairy Science**, **81**: 3131-3138.
151. Hernández-Ledesma, B., Miguel, M., Amigo, L., Aleixandre, M.A., Recio, I., 2007. Effect of simulated gastrointestinal digestion of the antihypertensive properties of b-lactoglobulin-derived peptides. **Journal of Dairy Research**, **74**: 336-339.
152. Miguel, M., Recio, I., Ramos, M., Delgado, M.A., Aleixandre, M.A., 2006. Antihypertensive effect of peptides obtained from Enterococcus faecalis-fermented milk in rats. **Journal of Dairy Science**, **89**: 3352-3359.
153. Gómez-Ruiz, J.A., Ramos, M., Recio, I., 2002. Angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides in Manchego cheeses manufactured with different starter cultures. **International Dairy Journal**, **12**: 697-706.
154. Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y., Itoh, T., 2000. Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese. **Journal of Dairy Science**, **83**: 1434-1440.
155. Tonouchi, H., Suzuki, M., Uchida, M., Oda, M., 2008. Antihypertensive effect of an angiotensin converting enzyme inhibitory peptide from enzyme modified cheese. **Journal of Dairy Research**, **75**: 284-290.

156. Rodríguez-Figueroa, J.C., González-Córdova, A.F., Torres-Llanez, M.J., García, H.S., Vallejo-Cordoba, B., 2012. Novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced in fermented milk by specific wild *Lactococcus lactis* strains. **Journal of Dairy Science**, **95**: 5536-5543.
157. Rodríguez-Figueroa, J.C., González-Córdova, A.F., Astiazaran-García, H., Vallejo-Cordoba, B., 2013. Hypotensive and heart rate-lowering effects in rats receiving milk fermented by specific *Lactococcus lactis* strains. **British Journal of Nutrition**, **109**: 827-833.
158. van der Zander, K., Bots, M.L., Bak, A.A., Koning, M.M., de Leeuw, P.W., 2008. Enzymatically hydrolyzed lactotripeptides do not lower blood pressure in mildly hypertensive subjects. **American Journal of Clinical Nutrition**, **88**: 1697–1702.
159. van der Zander, K., Jakel, M., Bianco, V., Koning, M.M., 2008. Fermented lactotripeptides-containing milk lowers daytime blood pressure in high normal-to-mild hypertensive subjects. **Journal of Human Hypertension**, **22**: 804–806.
160. de Leeuw, P.W., van der Zander, K., Kroon, A.A., Rennenberg, R.M., Koning, M.M., 2009. Dose dependent lowering of blood pressure by dairy peptides in mildly hypertensive subjects. **Blood Pressure**, **18**: 44–50.
161. Nakamura, T., Mizutani, J., Sasaki, K., Yamamoto, N., Takazawa, K., 2009. Beneficial potential of casein hydrolysate containing Val-Pro-Pro and Iso-Pro-Pro on central blood pressure and hemodynamic index: A preliminary study. **Journal of Medicinal Food**, **12** (6):1221-1226.
162. van Mierlo, L.A.J., Koning, M.M.G., van der Zander, K., Draijer, R., 2009. Lactotripeptides do not lower blood pressure in untreated whites: Results from 2 controlled multicenter crossover studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, **89**: 617–623.
163. Hata, Y., Yamamoto, M., Ohni, M., Nakajima, K., Nakamura, Y., Takano, T., 1996. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. **American Journal of Clinical Nutrition**, **64**: 767–771.

164. Seppo, L., Kerojoki, O., Suomalainen, T., Korpela, R., 2002. The effect of a *Lactobacillus helveticus* LBK-16H fermented milk on hypertension—a pilot study on humans. **Milchwissenschaft**, **57**: 124–127.
165. Sano, J., Ohki, K., Higuchi, T., Aihara, K., Mizuno, S., Kajimoto, O., Nakagawa, S., Kajimoto, Y., Nakamura, Y., 2005. Effect of casein hydrolysate, prepared with protease derived from *Aspergillus oryzae*, on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. **Journal of Medicinal Food**, **8**: 423–430.
166. Lee, Y.M., Skurk, T., Hennig, M., Hauner, H., 2007. Effect of a milk drink supplemented with whey peptides on blood pressure in patients with mild hypertension. **European Journal of Nutrition**, **46** (1): 21–27.
167. Itakura, H., Ikemoto, S., Terada, S., Kondo, K., 2001. The effect of sour milk on blood pressure in untreated hypertensive and normotensive subjects. **Journal of Japan Society Nutrition and Food Science**, **23** (3): 26–31.
168. Kajimoto, O., Aihara, K., Hirata, H., Takahashi, R., Nakamura, Y., 2001. Hypotensive effects of the tablets containing “lactotripeptides (VPP, IPP)”. **Journal of Functional Food**, **4** (3) :51–61.
169. Kajimoto, O., Aihara, K., Hirata, H., Takahashi, R., Nakamura, Y., 2001. Safety evaluation of excessive intake of the tablet containing “lactotripeptides (VPP, IPP)” in healthy volunteers [Japanese]. **Journal of Functional Food**, **4**:37–46.
170. Algerholm-Larsen, L., Raben, A., Haulrik, N., Hansen, A.S., Manders, M., Astrup, A., 2000. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. **European Journal of Clinical Nutrition**, **54** (4): 288-297.
171. Jauhiainen, T., Ronnback, M., Vapaatalo, H., Wuolle, K., Kautiainen, H., Groop, P.H., Korpela, R., 2010. Longterm intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects. **European Journal of Clinical Nutrition**, **64** (4): 424–431.
172. Inoue, K., Shirai, T., Ochiai, H., Kasao, M., Hayakawa, K., Kimura, M., Sansawa, H., 2003. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA; in mild hypertensives). **European Journal of Clinical Nutrition**, **57** (3): 490–495.

173. Boelsma, E., Kloek, J., 2010. IPP-rich milk protein hydrolysate lowers blood pressure in subjects with stage 1 hypertension, a randomized controlled trial. **Nutrition Journal**, **9** (52): 1-7.
174. Fluegel, S.M. , Shultz, T.D., Powers, J.R., Clark, S., Leiker, C.B., Wright, B.R., Freson, T.S., Flugel, H.A., Minch, J.D., Schwarzkopf, L.K., Miller, A.J., Filippo, M.M., 2010. Whey beverages decrease blood pressure in prehypertensive and hypertensive young men and women. **International Dairy Journal**, **20**: 753-760.
175. Pripp, A.H., 2008. Effect of peptides derived from food proteins on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Food and Nutrition Research**, **52**:1-9.
176. Cicero, A.F., Aubin, F., Azais-Braesco, V., Borghi, C., 2013. Do the Lactotripeptides Isoleucine–Proline–Proline and Valine–Proline–Proline Reduce Systolic Blood Pressure in European Subjects? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **American Journal of Hypertension** **26** (3): 442-449.
177. Qin, L.Q., Xu, J.Y., Dong, J.Y., Zhao, Y., Van Bladeren, P., Zhang, W., 2013. Lactotripeptides intake and blood pressure management: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, **23** (5): 395-402.
178. EFSA., 2009. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to isoleucin-proline- proline (IPP) and valine-proline-proline (VPP) and maintenance of normal blood pressure (ID 615, 661, 1831, 1832, 2891), and maintenance of the elastic properties of the arteries (ID 1832,) pursuant to Article 13 (1) of regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. **EFSA Journal**, **7**: 1259-1277.
179. Pins, J.J., Keenan, J.M., 2006. Effects of whey peptides on cardiovascular disease risk factors. **Journal of Clinical Hypertension**, **8** (11): 775-782.
180. Recio, I., Contreras, M.M., Gomez-Sala, B., Vázquez, M., Fernández-Escribano, M., Campo, R., 2011. Effect of a casein hydrolysate containing novel peptides in hypertensive subjects. **Annals of Nutrition and Metabolism**, **58**: 16-17.

181. Nakamura, Y., Kajimoto, O., Kaneko, K., Aihara, K., Mizutani, J., Ikeda, N., Nishimura, A., Kajimoto, Y., 2004. Effects of the liquid yogurts containing 'lactotripeptide (VPP, IPP)' on high-normal blood pressure. **Journal of Nutritional Food**, 7 (1): 123–137.
182. Hirata, H., Nakamura, Y., Yada, H., Moriguchi, S., Kajimoto, O., Takahashi, T., 2002. Clinical effects of new sour milk drink on mild or moderate hypertensive subjects. **Journal of New Remedies & Clinics**, 51 (1): 61–69.
183. Sano, J., Ohki, K., Higuchi, T., Aihara, K., Mizuno, S., Kajimoto, Y., Nakamura, Y., 2005. Safety evaluation of excessive intake of drink containing 'lactotripeptides (VPP, IPP)' in subjects with normal blood pressure to mild hypertension. **Journal of Functional Food**, 7: 17–30.
184. Kajimoto O, Kurosaki T, Mizutani J, Ikeda, N., Kaneko, K., Aihara, K., Yabune, M., Nakamura, Y., 2002. Antihypertensive effects of liquid yogurts containing 'lactotripeptides (VPP, IPP)' in mild hypertensive subjects. **Journal of Nutritional Food**, 5 (3): 55–66.
185. Usinger, L., Ibsen, H., Linneberg, A., Azizi, M., Flambard, B., Jensen, L.T., 2010. Human in vivo study of the renin–angiotensin–aldosterone system and the sympathetic activity after 8 weeks daily intake of fermented milk. **Clinical Physiology Functional Imaging**, 30 (2): 162–168.
186. Ugajin, T., Hozawa, A., Ohkubo, T., Asayama, K., Kikuya, M., Obara, T., Metoki, H., Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. 2005. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. **Archives of Internal Medicine**, 165 (13): 1541-1546.
187. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. **Journal of Hypertension**, 2013 (31):1925-1938.
188. James, P.A, Oparil, S., Carter, B.L., Cushman, W.C., 2014. Evidence Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From

- the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* **2014**; **311** (5) : 507-520.
189. Wang, H., Livingstone, KA., Mayer, J., 2012. Yogurt consumption, blood pressure and incident hypertension: a longitudinal study in the Framingham Heart Study. Presented at the American Heart Association High Blood Pressure Research Scientific Sessions, 21 September 2012, Washington, DC (Abstract 188).
 190. Kris-Etherton, P.M., Grieger, J.A., Hilpert, K.F., West, S.G., 2009. Milk products, dietary patterns and blood pressure management. **Journal of the American College of Nutrition**, **28** (1): 103-119.
 191. McGrane, MM., Essery, E., Obbagy, J., Lyon, J., MacNeil, P., Spahn, J., Horn, L.V., 2011. Dairy consumption, blood pressure, and risk of hypertension: an evidence-based review of recent literature. **Current Cardiovascular Risk Reports**, **5** (4): 287–298.
 192. McCarron, DA., Reusser, ME., 1999. Finding consensus in the dietary calcium blood pressure debate. **Journal of the American College of Nutrition**, **18** (5): 398–405.
 193. Whelton, PK., Kumanyika, SK., Cook ,NR., Cutler, JA., Borhani NO, Hennekens CH, Kuller LH, Langford H, Jones DW, Satterfield S, Lasser NL, Cohen JD., 1997. for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. **American Journal of Clinical Nutrition**, **65** (2): 652–660.
 194. Kawase, M., Hashimoto, H., Hosoda, M., Morita, H., Hosono, A., 2000. Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy men on serum lipids and blood pressure. **Journal of Dairy Science**, **83** (2) : 255-263.
 195. Guo, Z., Liu, X.M., Zhang, Q.X., Shen, Z., Tian, F.W., Zhang, H., Sun, Z.H., Zhang, H.P., Chen, W., 2011. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease**, **21** (11): 844–850.

196. Yekeen, L.A., Sanusi, R.A., Ketiku, A.O., 2003. Prevalence of obesity and high level of cholesterol in hypertension: Analysis of data from the university college hospital, Ibadan. **African Journal of Biomedical Research**, **6**: 129-132.
197. Goel, A.K., Dilbaghi, N., Kamboj, D.V., Singh, L.,2006. Probiotics: Microbial therapy for health modulation. **Defence Science Journal**, **56** (4): 513-529.
198. Kieling,G., Schneider, J., Jahreis, G.,2002. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. **European Journal of Clinical Nutrition**, **56** (9): 843-849.
199. Pigeon, R.M., Cuesta, E.P., Gilliland, S.E., 2002. Binding of free bile acids by cells of yogurt starter culture bacteria. **Journal Dairy Science**, **85** (11) 2705-2710.
200. Kimoto-Nira, H., Mizumachi, K., Nomura, M., Kobayashi, M., Fujita, Y., Okamoto, T., Suziki, I., Tsuji, N.M.,Kurisaki, J-I.,Ohmomo, S., 2007. *Lactococcus* sp. as potential probiotic lactic acid bacteria. **Japan Agricultural Research Quarterly**, **41** (3): 181-189.
201. Liong, M.T., Shah, N.P., 2006. Roles of probiotics and prebiotics on cholesterol: the hypothesized mechanisms. **Nutrafoods**, **4** : 45-57.

EKLER

Ek 1. Hastalara uygulanan diyet listesi

	NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ BESLENME VE DİYET BÖLÜMÜ
TARİH: .../.../201.	
HASTANIN ADI SOYADI:.....	
YAŞI:.....	BOY:..... cm AĞIRLIK:.....kg
DİYET ŞEKLİ:.....	
BESLENME VE DİYET UZMANI :	
YENİLMEYESİ GEREKEN YİYECEKLER	
-Şeker ve şekerli yiyecekler(bal,reçel,pekmez,marmelat,şurup) -Hamur işleri, tatlılar (çörek,pasta,kek,kurabiye vs) -Alkollü içkiler ve meşrubatlar -Yağlı yiyecekler (yağlı et suyu ve tavuk suyu,yağlı soslar, kaymak,krema, çikolata,pasta,kek,kuruyemişler) -Yağda kızartmalar (et,sebze,hamur işleri) -Hayvani ve katı yağlar (tereyağı,margarin ,kuyruk yağı) -Sakatatlar (k.ciğer,beyin,böbrek,dil,dalak,işkembe,yürek vb) -Sucuk, pastırma, salam, sosis vb. -Listede belirtilmemiş olan her türlü yiyecek.	
ÖNERİLER	
-Günde dakika yürüyüş veya..... yapınız. -Kızartma ve kavurma yerine haşlama veya fırında pişirmeyi tercih ediniz.	

ÖRNEK YEMEK LİSTESİ

KAHVALTI (saat 07.00–08.00)	dilim beyaz peynir İnce dilim ekmek Günaşırı 1 yumurta Domates, salatalık, marul vb
KUŞLUK (saat 10.30)	Meyve
ÖĞLE (saat 13.00)	Köfte kadar et <u>veya</u> tavuk Sebze yemeği (susuz) Su bardağı yoğurt Salata (yağsız) Makarna <u>veya</u> pilav İnce dilim ekmek Meyve
İKİNDİ (saat 16.00)	Meyve
AKŞAM (saat 18.00–19.00)	Köfte kadar et <u>veya</u> tavuk Sebze yemeği (susuz) Su bardağı yoğurt Salata (yağsız) Makarna <u>veya</u> pilav İnce dilim ekmek
GECE (21.00–22.00)	Meyve Süt (Şekersiz)

SÜT GRUBU

(Günlük olarak tüketmeniz gereken miktar...porsiyondur.)

Ortalama Ölçü	Miktar (ml)
Süt.....1 su bardağı.....	200 ml.
Yoğurt..... 1 su bardağı.....	200 ml.
Kefir 1 su bardağı.....	200 ml
Ayran.....2 su bardağı.....	400 ml.

ET GRUBU

(Günlük olarak tüketmeniz gereken miktar...porsiyondur.)

Ortalama Ölçü	Miktar (gr)
Köfte (yağsız).....1 adet.....	30 gr.
Pirzola/ Biftek 1adet.....	30 gr.
Kıyma (yağsız)..... 1 köfte kadar.....	30 gr.
Kuşbaşı (yağsız).....3-4 parça.....	30 gr.
Balık (yağsız).....1 köfte büyüklükte.....	30 gr.
Kümes hayv.(yağsız).....1 köfte büyüklükte.....	30 gr.

Beyaz peynir.....	1 kibrit kutusu kadar.....	30 gr.
Kaşar peyniri.....	2/3 kibrit kutusu kadar.....	20 gr.
Yumurta	1 adet.....	50 gr.
Lor peynir.....	4 yemek kaşığı.....	70 gr.
Çökelek (tepeleme).....	1 yemek kaşığı.....	20 gr.

YAĞ GRUBU

(Günlük olarak tüketmeniz gereken miktar...porsiyondur.)

Ortalama Ölçü	Miktar (gr)
Sıvı yağ(Ayçiçeği,mısırözü,zeytinyağı vb.)1 tatlı kaşığı.....	5 gr.
Zeytin.....	5 adet.....20 gr.
Ceviz.....	2 adet.....15 gr.
Fındık,Badem.....	5-6 adet.....15 gr.

EKMEK GRUBU

(Günlük olarak tüketmeniz gereken miktar...porsiyondur.)

Ortalama Ölçü	Miktar (gr)
Ekmek(buğday-çavdar-mısır-kepekli)1 dilim.....	25 gr.

EKMEK YERİNE GEÇENLER

Ortalama Ölçü	Miktar (gr)
Çorba.....	1 kepçe.....15 gr.
Pirinç/Bulgur pilavı.....	3 yemek kaşığı dolusu.....15 gr.
Makarna.....	3 yemek kaşığı dolusu.....15 gr.
Kuru fasulye ,nohut, barbunya,.....	4 yemek kaşığı.....25 gr.
Patates.....	1 küçük boy.....90 gr.
Kestane.....	2 orta boy.....30 gr.
Patlamış mısır.....	1 su bardağı dolusu.....20 gr.
Tuzsuz Leblebi.....	1 çay bardağı.....25 gr.
Tuzlu bisküvi.....	2 adet.....25 gr.
Haşlanmış mısır.....	yarım küçük boy.....70 gr.

PİŞMİŞ SEBZE GRUBU

(Günlük olarak tüketmeniz gereken miktar...porsiyondur.)

Ortalama Ölçü	Miktar (gr)
Pişmiş sebze yemekleri.....	4 yemek kaşığı 100 gr.
Havuç.....	1 orta boy (çiğ).....100 gr.
Havuç suyu.....	1/2 su bardağı(çiğ).....120 gr.

Şalgam.....	1 orta boy(çiğ).....	150 gr.
Enginar.....	1 orta boy (pişmiş).....	100 gr.
Etli biber dolma.....	2 orta boy	
Etli yaprak sarma	4 tane	
etli lahana sarma.....	4 tane	
Etli kabak dolma.....	1 orta boy	

MEYVE GRUBU

(Günlük olarak tüketmeniz gereken miktar...porsiyondur.)

	Ortalama Ölçü	Miktar(gr)
Elma	1 küçük boy.....	100 gr.
Kayısı.....	4 adet.....	120 gr.
Muz.....	1 küçük boy.....	75 gr.
Taze incir.....	1 adet.....	75 gr.
Kiraz.....	15 adet.....	80 gr.
Vişne.....	20 adet.....	100 gr.
Greyfurt.....	1 küçük boy.....	150 gr.
Turunç,Portakal	1 orta boy.....	130 gr.
Limon.....	2 orta boy.....	180 gr.
Mandalina.....	1 büyük boy.....	150 gr.
Üzüm.....	1 küçük salkım.....	90 gr.
Yeni dünya.....	6 adet.....	80 gr.
Erik.....	5 adet.....	85 gr.
Çilek.....	12 adet.....	180 gr.
Şeftali.....	1 orta boy.....	180 gr.
Armut.....	1 orta boy.....	100 gr.
Ayva.....	1/3 orta boy.....	100 gr.
Nar.....	1/2 küçük boy.....	100 gr.
Kavun.....	1/10 küçük boy....	200 gr.
Karpuz.....	1/10 küçük boy....	250 gr.
Kuru incir.....	1 küçük boy.....	20 gr.
Kuru kayısı.....	4 orta boy.....	20 gr.
Kuru erik.....	5 adet.....	20 gr.
Kuru üzüm.....	1 yemek kaşığı dolusu	20 gr.
Hurma.....	5 adet.....	20 gr.
Dut.....	10 büyük boy.....	75 gr.
Kivi.....	1 orta boy.....	150 gr.
Portakal suyu.....	1 çay bardağı.....	100 gr.
Greyfurt suyu.....	1 çay bardağı.....	100 gr.
Elma suyu.....	1 çay bardağı.....	100 gr.
Üzüm suyu.....	1/4 su bardağı.....	60 gr.
Vişne suyu.....	1/3 su bardağı.....	80 gr.
Nar suyu.....	1/3 su bardağı.....	80 gr.

Ek 2. Holter cihazından elde edilen veriler

QQ Doctor: _____ Operator: _____		Del Mar Reynolds Medical Tracker NIBP																																					
Patient ID: 7466 Surname: _____ First name: _____ Address: _____ Town/City: _____		Date of birth: 01.01.1969 Weight: _____ Height: _____ Sex: Female																																					
24h NIBP: Results report		Begin: 09.10.2013, 15:43 End : 10.10.2013, 13:36																																					
<table> <tr> <td>Valid measurements</td> <td>59 of 65 = 91%</td> <td><u>Norm values</u></td> </tr> <tr> <td>Total average</td> <td>137/89 mmHg</td> <td>> 90%</td> </tr> <tr> <td>Total average MABP</td> <td>100 mmHg</td> <td>< 130/80 mmHg</td> </tr> </table>				Valid measurements	59 of 65 = 91%	<u>Norm values</u>	Total average	137/89 mmHg	> 90%	Total average MABP	100 mmHg	< 130/80 mmHg																											
Valid measurements	59 of 65 = 91%	<u>Norm values</u>																																					
Total average	137/89 mmHg	> 90%																																					
Total average MABP	100 mmHg	< 130/80 mmHg																																					
<u>Day interval (08:00 - 22:59)</u>																																							
<table> <tr> <td>Valid measurements</td> <td>40</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Average</td> <td>142/93 mmHg</td> <td>< 135/85 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Standard deviation</td> <td>17,2/14,5 mmHg</td> <td>< 17,0/13,0 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Average MABP</td> <td>105 mmHg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 140 mmHg syst.</td> <td>60,0%</td> <td>< 25%</td> </tr> <tr> <td>≥ 90 mmHg diast.</td> <td>62,5%</td> <td>< 25%</td> </tr> <tr> <td>Minimum syst.</td> <td>112 mmHg (09.10.2013, 22:55)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum syst.</td> <td>172 mmHg (10.10.2013, 09:03)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Minimum diast.</td> <td>61 mmHg (09.10.2013, 22:55)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum diast.</td> <td>118 mmHg (10.10.2013, 11:53)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Minimum HR</td> <td>55 bpm (09.10.2013, 22:39)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum HR</td> <td>91 bpm (10.10.2013, 11:53)</td> <td></td> </tr> </table>				Valid measurements	40		Average	142/93 mmHg	< 135/85 mmHg	Standard deviation	17,2/14,5 mmHg	< 17,0/13,0 mmHg	Average MABP	105 mmHg		> 140 mmHg syst.	60,0%	< 25%	≥ 90 mmHg diast.	62,5%	< 25%	Minimum syst.	112 mmHg (09.10.2013, 22:55)		Maximum syst.	172 mmHg (10.10.2013, 09:03)		Minimum diast.	61 mmHg (09.10.2013, 22:55)		Maximum diast.	118 mmHg (10.10.2013, 11:53)		Minimum HR	55 bpm (09.10.2013, 22:39)		Maximum HR	91 bpm (10.10.2013, 11:53)	
Valid measurements	40																																						
Average	142/93 mmHg	< 135/85 mmHg																																					
Standard deviation	17,2/14,5 mmHg	< 17,0/13,0 mmHg																																					
Average MABP	105 mmHg																																						
> 140 mmHg syst.	60,0%	< 25%																																					
≥ 90 mmHg diast.	62,5%	< 25%																																					
Minimum syst.	112 mmHg (09.10.2013, 22:55)																																						
Maximum syst.	172 mmHg (10.10.2013, 09:03)																																						
Minimum diast.	61 mmHg (09.10.2013, 22:55)																																						
Maximum diast.	118 mmHg (10.10.2013, 11:53)																																						
Minimum HR	55 bpm (09.10.2013, 22:39)																																						
Maximum HR	91 bpm (10.10.2013, 11:53)																																						
<u>Night interval (23:00 - 07:59)</u>																																							
<table> <tr> <td>Valid measurements</td> <td>19</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Average</td> <td>127/78 mmHg</td> <td>< 120/75 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Standard deviation</td> <td>8,5/12,9 mmHg</td> <td>< 13,0/10,0 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Average MABP</td> <td>90 mmHg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥ 125 mmHg syst.</td> <td>52,6%</td> <td>< 25%</td> </tr> <tr> <td>≥ 80 mmHg diast.</td> <td>26,3%</td> <td>< 25%</td> </tr> <tr> <td>Minimum syst..</td> <td>113 mmHg (10.10.2013, 05:24)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum syst.</td> <td>142 mmHg (10.10.2013, 07:22)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Minimum diast.</td> <td>59 mmHg (09.10.2013, 23:12)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum diast.</td> <td>108 mmHg (10.10.2013, 07:54)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Minimum HR</td> <td>53 bpm (10.10.2013, 03:29)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum HR</td> <td>88 bpm (10.10.2013, 05:58)</td> <td></td> </tr> </table>				Valid measurements	19		Average	127/78 mmHg	< 120/75 mmHg	Standard deviation	8,5/12,9 mmHg	< 13,0/10,0 mmHg	Average MABP	90 mmHg		≥ 125 mmHg syst.	52,6%	< 25%	≥ 80 mmHg diast.	26,3%	< 25%	Minimum syst..	113 mmHg (10.10.2013, 05:24)		Maximum syst.	142 mmHg (10.10.2013, 07:22)		Minimum diast.	59 mmHg (09.10.2013, 23:12)		Maximum diast.	108 mmHg (10.10.2013, 07:54)		Minimum HR	53 bpm (10.10.2013, 03:29)		Maximum HR	88 bpm (10.10.2013, 05:58)	
Valid measurements	19																																						
Average	127/78 mmHg	< 120/75 mmHg																																					
Standard deviation	8,5/12,9 mmHg	< 13,0/10,0 mmHg																																					
Average MABP	90 mmHg																																						
≥ 125 mmHg syst.	52,6%	< 25%																																					
≥ 80 mmHg diast.	26,3%	< 25%																																					
Minimum syst..	113 mmHg (10.10.2013, 05:24)																																						
Maximum syst.	142 mmHg (10.10.2013, 07:22)																																						
Minimum diast.	59 mmHg (09.10.2013, 23:12)																																						
Maximum diast.	108 mmHg (10.10.2013, 07:54)																																						
Minimum HR	53 bpm (10.10.2013, 03:29)																																						
Maximum HR	88 bpm (10.10.2013, 05:58)																																						
Day/Night-decrease Dipper																																							
10,6% / 16,1% > 10% syst.																																							
Early morning average 158/103 mmHg < 140/90 mmHg																																							

Ek 3. Etik kurul kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:19

Toplantı Tarihi: 15.02.2013

Karar Sayısı:2013/356;Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümünden Doç. Dr. Ahmet KAYACIER' in "Fermente Süt Ürünlerinin Hipertansiyon Üzerine Etkisi" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 11.02.2013 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, araştırma projesi çalışmasının Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümünden Doç. Dr. Ahmet KAYACIER' in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR
15.02.2013

Prof. Dr. Saim AÇIKGOZOĞLU
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul/Başkanı



Ek 4. Asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmamız bir araştırmadır.

Araştırmamızın amacı, fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir) kullanımının hipertansiyonu düşürüp düşürmediğini anlamaktır.

Araştırmada sürecinde sizlerden tuz miktarı azaltılmış, sebze ve meyve miktarı artırılmış, fermente süt ürünü (yoğurt veya kefir) ilave edilmiş, fiziksel aktivitenin artırılmasını içeren tavsiyelere 2 ay süre ile uymanız istenecektir. Diyet programında sizden tüketmeniz istenen bu ürünler tedavinizin bir parçası değildir, araştırma amacıyla bu ürünleri tüketmeniz gerekmektedir.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 75'dir. Gruplar hastaların hangi ürünü tükettiği veya tüketmek istediğine göre oluşturulacaktır. Her iki ürünü tüketmek istemeyenler kontrol grubu olarak değerlendirilecektir.

Bu süre içinde sizden diyetlerinize uymanız ve kontrole gelmeniz istenmektedir. Herhangi bir olumsuz durumla karşı karşıya kalmanız durumunda bize başvurmanız istenmektedir. Hamile kalmanız veya tansiyonunuzun yüksek seyretmesi gibi durumlarda çalışmayı sonlandırınız ve bize ulaşınız.

Araştırmamızdan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin için hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında bu durum hakkında tarafımızca bilgilendirileceksiniz.

Diyet polikliniğinde diyet hakkında bilgilendirilip aylık kontrolleriniz yapılacaktır. Kardiyoloji polikliniğinde rutin kontrolleriniz yapılacak olup, muayene sonucunuzda tansiyonlarınız yüksek çıkması gibi durumlarda gerekli tıbbi tedavi yapılacaktır .

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlı olup istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilecek veya araştırmadan çekilebileceksiniz.

Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilecek, ancak bu bilgileriniz gizli tutulacak olup yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla sizin veya yasal temsilcinizin söz konusu erişime izin vermiş olacaktır .

İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki veya olumsuz durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz ve günün 24 saatinde erişebileceğiniz telefon numaraları: 03322237346

Araştırmaya katılımınızın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar: Tansiyonunuzun yüksek çıkması, çalışmadan çıkmak istemeniz, hamile kalınması, kontrole gelemeyeceğiniz bir yere taşınmanız.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Elif YILDIRIM

... / ... / 2013

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Elif YILDIRIM

Uyruğu: Türkiye (T.C.)

Tel: +90 332 2237346

Fax: +90 3322236182

email: eyildirim_2307@hotmail.com

Yazışma Adresi: N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi ,Beslenme ve Diyet Bölümü,
42080 Akyokuş-Meram / KONYA

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi	2001
	Fen Bilimleri Enstitüsü,Gıda Müh. ABD	
Lisans	Hacettepe Üniversitesi STYO.	1994
	Beslenme ve Diyet	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
1997- 2016	Meram Tıp Fakültesi Hastanesi	Diyetisyen
	Beslenme ve Diyet Bölümü	

YABANCI DİL

İngilizce, Almanca

YAYINLAR

SCI, SSCI, AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1.**Yildirim**, E., Toker, Ö.S., Karaman **S.**, Kayacier, A. and Dogan, M. Investigation of fatty acid composition and trans fatty acid formation in extracted oils from french fried potatoes and classification of samples using chemometric approaches. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, DOI: 10.3906/tar-1403-126 (2014).