

## Tavşanlarda Deneysel Hiperkolesterolemi ve Arterioskleroz Üzerine *Pistacia terebinthus* L. (Menengiç)'in Etkisi\*

Tülay BAKIREL, Süleyman ŞENER

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 34851 Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Utku BAKIREL

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 34851 Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Oya KELEŞ

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 34851 Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Gülbin ŞENNAZLI, Aydın GÜREL

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 34851 Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 08.04.2002

**Özet:** Araştırmamızda, *Pistacia terebinthus* L.'nin deneysel hiperkolesterolemi oluşturulan tavşanlarda olası farmakolojik ve toksikolojik etkileri incelendi. Bu amaçla toplam 28 adet tavşan dört gruba ayrıldı ve standart (I. Grup), % 2 oranında kolesterol (II. Grup), 1 g/kg canlı ağırlık dozunda bitki ve % 2 oranında kolesterol (III. Grup) ile 1 g/kg canlı ağırlık dozda bitki (IV. Grup) içeren pelet yemler 14 hafta süresince verildi. Elde edilen veriler, haftalara göre istatistiksel yönden değerlendirildiğinde; canlı ağırlık artışının gruplar arasında belirgin bir farklılık göstermemesine karşın karaciğer ağırlığının kontrol grubuna oranla kolesterol kontrol grubunda % 58 ( $P < 0,01$ ) bitki ve kolesterol verilen grupta ise % 20,3 oranında arttığı bulundu. Kolesterol verilen gruplar arasındaki karşılaştırmalarda III. grubun total kolesterol, trigliserit, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (ÇDYL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) düzeylerinin 14. haftada önemli bir düşüş ( $P < 0,01$ ) gösterdiği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) değerlerinin ise 1,3 kez daha yüksek ( $P < 0,001$ ) seviyeye ulaştığı saptandı. Pıhtılaşma ve kanama süresi kolesterol ve bitki verilen grupta kolesterol kontrole göre sırasıyla %13 ve %12 oranında uzadı.

Histopatolojik olarak, bitkinin Arterio torakalis'te arteriosklerotik ve karaciğerde hidropik dejenerasyon ve yağlı değişim lezyonlarının gelişim derecelerini azalttığı görüldü. Biyokimyasal veriler yönünden ise bitkiden kaynaklanan herhangi bir toksik etki belirlenmedi. Elde edilen bu sonuçlar *Pistacia terebinthus* L.'nin hiperkolesterolemik tavşanlarda hipolipidemik bir etkiye sahip olduğunu ortaya koydu.

**Anahtar Sözcükler:** *Pistacia terebinthus* L., tavşan, hiperkolesterolemi, arterioskleroz

### The Investigation of the Effects of *Pistacia terebinthus* L. Upon Experimentally Induced Hypercholesterolemia and Atherosclerosis in Rabbits

**Abstract:** The possible pharmacological and toxicological effects of *Pistacia terebinthus* L. in experimentally hypercholesterolemic rabbits were investigated in this study. A total of 28 rabbits were divided into four groups, and these groups were fed diets containing standard pellets (Group 1), cholesterol (2%) (Group II), *P. terebinthus* L. (1 g/kg body weight) and cholesterol (2%) (Group III) and *P. terebinthus* L. (1 g/kg body weight) (Group IV) for 14 weeks. When the data were statistically evaluated over the weeks, body weight gains, showed no marked difference among the groups although liver weight was 58% higher in the cholesterol control group ( $P < 0.01$ ) and 20.3% higher in *P. terebinthus* L. and cholesterol group than in the control group. In the comparison of the cholesterol-fed groups, Group III exhibited a marked decrease ( $P < 0.01$ ) in total cholesterol and triglyceride levels and very low density lipoprotein (VLDL) and low density lipoprotein (LDL) levels by the 14th week and a 1.3-times higher ( $P < 0.001$ ) high density lipoprotein (HDL) value. In the group fed cholesterol and *P. terebinthus* L., clotting and bleeding times increased by 13% and 12%, respectively, compared to the cholesterol control group. On account of the histopathological findings, it was confirmed that *P. terebinthus* L. restrained the progression of the atherosclerotic lesions in the thoracic artery and of hydropic degeneration and fatty changes in the liver. No toxic effect could be attributed to *P. terebinthus* L. from an investigation of the biochemical data. The results of this study show that *P. terebinthus* L. has a hypolipidemic effect in hypercholesterolemic rabbits.

**Key Words:** *Pistacia terebinthus* L., rabbit, hypercholesterolemia, atherosclerosis

\* Bu çalışma İ. Ü. Araştırma Fonunca desteklenen 1557/16012001 No'lu proje kapsamı içerisinde gerçekleştirilmiştir.

## Giriş

Hiperlipidemi, arteriosklerozun ana faktörlerinden biri olarak tanımlanmakta; lipit metabolizmasının birincil bozukluğu sonucu veya diğer etmenlere bağlı olarak şekillenebilmektedir. Arteriosklerozun yüksek düzeyde kolesterol alımı ve kolesterolün fizyolojik fonksiyonlarının gerçekleşmesinde önemli rol oynayan ve taşıyıcı nitelikte olan DYL'nin oksidasyonu sonucu gelişen hiperkolesterolemi ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (1-4). Son yıllarda yapılan "Lipit Araştırma Klinik Programı" çalışmalarında, kan kolesterol düzeyinin % 1 oranında düşmesinin arterioskleroz insidensinin % 2 oranında azalmasını sağlayabileceği belirlenmiştir (5). Bu doğrultuda kolesterol düzeyini düşürmek amacıyla lipoprotein sentezini azaltan ve katabolizmasını artıran terapötik bileşiklerin yanısıra lipit peroksidasyonuna karşı antioksidanların da kullanımı önerilmektedir (1,6,7). Bununla birlikte etkinlik düzeyleri, uzun süreli kullanımlarının neden olabileceği zehirlenme ve ekonomik koşullar gibi özelliklerden dolayı sınırlı oranda uygulanmaları, alternatif sağaltım yöntemi olan diyetin nitelik ve nicelik yönünden düzenlenmesini gündeme getirmiştir (3).

Son yıllarda kolesterol düzeyini düşürdüğü belirlenmiş olan bitki steroller, flavonoidler ve sülfürlü bileşikler gibi besinsel öğeleri içeren bitkisel drogların, kardiyovasküler hastalıklarda anlamlı bir terapötik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Kimi bitkilerin de bu alanda geleneksel olarak kullanıldığı bilinmekte ve bunların etkin unsurları sentez edilerek hipokolesterolemik ilaçlar için model olarak kullanılmaktadır (8,9).

Özellikle Akdeniz ülkelerinde yetişen ve sıklıkla tüketilen *Pistacia* türleri ile yapılan bir çalışmada, *P. vera*'ya ait meyvelerin kalori kaynağı olarak kullanıldığı durumlarda arterioskleroz riskini azalttığı ve hipokolesterolemili bireylerde lipoprotein profilinin düzelmesini sağladığı bulunmuştur (10). Çalışmada incelenen ve menengiç meyvesi adı verilen *Pistacia terebinthus*'un antibakteriyel, antiparaziter, ekspektoran ve spazmolitik etkiye sahip olduğu bilinmesine rağmen (11) hipokolesterolemik özelliği ile ilgili bilimsel bir veri elde edilememiştir. Ülkemizde yaygın tüketimi olması nedeniyle bu bitkinin hiperkolesterolemik tavşanlarda lipit düzeyleri üzerine etkisinin yanısıra sistemik toksisitesinin incelenmesi amaçlandı.

## Materyal ve Metot

Araştırmada bitkisel materyal olarak *P. terebinthus* L'nin (menengiç) kurutulmuş meyveleri kullanıldı. Adıyaman-Besni yöresinden 1999 yılı Eylül-Ekim döneminde toplanan bitkinin tür tayini, Prof. Dr. Kerim ALPINAR (İ.Ü. Fen Fakültesi, Botanik Anabilim Dalı) tarafından yapıldı ve bitki örnekleri İ.Ü. Fen Fakültesi Herbaryumuna (İSTF 37390a) kaydedildi. Toplanan bitki örnekleri çalışma dönemine kadar rutubetsiz bir ortamda saklandı.

*P. terebinthus*'un hipokolesterolemik etkisini incelemek amacıyla 28 adet, 6-8 aylık ve 2-2,3 kg ağırlığında Yeni Zelanda Albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar 2 haftalık uyum dönemini takiben tüm deney süresince (14 hafta) uygun laboratuvar koşullarında ve bireysel kafeslerde tutuldu. Su ad libitum ve yem ise yetişkin bir tavşan için günlük ihtiyaç olarak bilinen miktarda (100 g) tartılarak verildi.

Tavşanlar vücut ağırlıkları esas alınarak eşit sayıda erkek ve dişiden oluşan 7'şer hayvan içeren 4 gruba ayrıldı.

1. grup (I), deney süresince standart tavşan pelet yemi ile beslendi ve kontrol olarak kullanıldı.

2. grup (II), deneyin başlangıcından itibaren 14 hafta süresince hiperkolesterolemik etki oluşturmak ve bu etkiyi incelemek amacıyla % 2 oranında kolesterol içeren pelet yemlerle beslendi.

3. gruptaki (III) tavşanlarda tüm deney süresince kolesterol içeren yemlerle hiperkolesterolemi oluşturularak *P. terebinthus*'un etkisi incelendi. Bu amaçla bitkinin meyveleri homojenize edildi ve kolesterol içeren yemler ile karıştırılarak pelet haline getirildi. Hazırlanan bu yemler 2. haftadan itibaren 1 g / kg canlı ağırlık dozda tüm deney süresince verildi.

4. grup (IV) ise 1 g / kg canlı ağırlık dozda *P. terebinthus* ilave edilen standart yemlerle 14 hafta süresince beslendi ve bitkiden subkronik olarak kaynaklanabilecek olası zehirlenme belirtileri incelendi.

Çalışmanın birinci gününde canlı ağırlık ölçümlerinin yanısıra biyokimyasal ve hematolojik değerlerin temel düzeylerini saptamak amacıyla kulak venasından kan alındı. Plazmalar ayrılarak analiz süresine kadar -20 °C'de saklandı. Analitik incelemeler için bu işlemler 2 haftada bir olmak üzere 14 hafta süresince tekrarlandı. Deneyin sonunda tüm gruplardaki deneklere 50 mg/kg dozda

sodium pentobarbital verilerek ötanazi yapıldı. Herbir tavşanın sistemik nekropsisi yapıldıktan sonra karaciğer ağırlıkları belirlendi. Aortalar, longitudinal olarak Aortik valve'den iliak arterlere kadar açıldı. Arteriosklerotik lezyonların gözlenmesi amacıyla aorta, Sudan III ve Sudan IV karışımından oluşan solüsyona daldırıldı, 10-12 dakika bekletildikten sonra yıkanarak sudanofilik alanlar izlendi ve genel bir değerlendirme yapıldı. Aortanın torasik ve abdominal bölümleri ile karaciğerden alınan doku örneklerinin tesbiti % 10'luk formol solüsyonu ile yapıldı. Bilinen rutin işlemlerden (12) geçirildikten sonra parafin bloklardan 5-6 µ kalınlığında kesitler alınarak karaciğer dokusuna Hematoksilen-Eozin (H.E.), damarlardan alınan kesitlere ise kollagen artışını, kırıkdam-kemik metaplazisini göstermek için Mallory's Triple boyası uygulandı. Ayrıca tesbit solüsyonunda bulunan karaciğer ve damarlardaki yağ birikimini göstermek amacıyla doku örnekleri uzun süre yıkandı ve Kriostat ile 10-12 µ kalınlığında kesilerek Sudan IV boyası uygulandı. Hazırlanan bu preparatlar ışık mikroskobu ile incelendi. Aorta ve karaciğerlerde saptanan makroskobik ve mikroskobik bulgular Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre (13) T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> olarak derecelendirildi.

Plazma total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) ve trigliserit (TG) düzeyleri ticari kit (dds, Türkiye) kullanılarak Ciba Corning marka otoanalizatörde enzimatik/kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü. Düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) değeri Friedwald's eşitliği (9) ile hesaplandı. Bu formüle göre  $DYL (mg/dl) = total\ kolesterol - (YYL + TG / 5)$ 'dir. Çok

düşük yoğunluklu lipoprotein (ÇDYL) ise aynı eşitliğe göre  $TG / 5$  değeri olarak bulundu.

Plazma aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz, total protein ve üre düzeyleri ticari kit (Bio-Clinica, İngiltere) kullanılarak Ciba Corning marka otoanalizatörde ölçüldü

Pıhtılaşma ve kanama süresinin tayinine dayalı hematolojik incelemelerde ise sırasıyla kapillar tüp metodu ve Duke'nin tekniği kullanıldı (14).

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ortalama değerler arasındaki farklılığın önemliliği varyans analizi metodu ve gruplar arasındaki farkların önemlilik kontrolü için de Duncan testi kullanılmıştır (15).

## Bulgular

*P. terebinthus* bitkisinin hiperkolesterolemi oluşturulan tavşanlarda, karaciğer ve canlı ağırlık düzeyleri üzerine etkisi Tablo 1'de verildi. Kolesterol içeren yemle beslenen gruplarda (II. ve III. grup) kontrol grubuna oranla değişen düzeylerde karaciğer ve canlı ağırlık artışı saptandı. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde canlı ağırlık artışı yönünden belirgin bir farklılık saptanamamasına karşın karaciğer ağırlığının kolesterol kontrol grubunda % 58 ( $P < 0,01$ ) bitki ve kolesterol verilen grupta ise % 20,3 oranında arttığı bulundu.

Tablo 1. *Pistacia terebinthus* L.'nin karaciğer ve canlı ağırlık ile hematolojik parametreler üzerine etkisi.

Grup No	Hafta	Canlı Ağırlık (g)	Karaciğer Ağırlığı (g)	Pıhtılaşma zamanı (Dk.)	Kanama Süresi (Dk.)
I	0	2304,43 ± 296,19 <sup>a</sup>			
	14	2479,57 ± 285,72 <sup>a</sup>	93,58 ± 13,21 <sup>b</sup>	3 ± 0,29 <sup>b</sup>	4,36 ± 0,24 <sup>b</sup>
II	0	2288,14 ± 298,92 <sup>a</sup>			
	14	2735,143 ± 368,36 <sup>a</sup>	147,9 ± 38,46 <sup>a</sup>	2,21 ± 2,67 <sup>a</sup>	3,57 ± 0,35 <sup>a</sup>
III	0	2175,14 ± 314,31 <sup>a</sup>			
	14	2367,71 ± 302,10 <sup>a</sup>	112,56 ± 22,30 <sup>a</sup>	2,5 ± 0,5 <sup>a</sup>	4 ± 0,41 <sup>a</sup>
IV	0	2172,86 ± 394,39 <sup>a</sup>			
	14	2344,29 ± 396,50 <sup>a</sup>	84,01 ± 16,29 <sup>b</sup>	3,07 ± 0,53 <sup>b</sup>	4,5 ± 0,65 <sup>b</sup>

\* Farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar önemli ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ ) aynı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar ise önemsizdir.

*P. terebinthus* bitkisinin hiperkolesterolemi oluşturulan tavşanlarda plazma lipit ve kolesterol lipoproteinlerinin dağılım düzeyleri üzerine etkisi Tablo 2'de verildi. Plazma total kolesterol düzeyine ilişkin incelemelerde, yemlerle % 2 oranında kolesterol verilen gruplara ait değerlerin 2. haftadan itibaren tüm deney süresince kontrol ve bitki gruplarına oranla (I. ve IV. grup) önemli düzeyde ( $P < 0,05-0,001$ ) yükseldiği belirlendi. Kolesterol verilen gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise III. grubun total kolesterol verilerinin 6-10. haftalar arasında düşme eğilimi gösterdiği ve bu oranın 14. haftada istatistiksel yönden önem ( $P < 0,01$ ) kazandığı saptandı.

Plazma trigliseritleri ile trigliseritlerin taşınmasında önemli rol oynayan lipoproteinlerden ÇDYL düzeylerinin kolesterol verilen grupta bitkinin etkisi ile 12. haftadan itibaren düşmeye başladığı ve bu farklılığın 14. haftada istatistiksel yönden önemli ( $P < 0,01$ ) olduğu belirlendi. Bitki ve kolesterol verilen grubun DYL verileri kolesterol kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bulguların 6. haftaya kadar benzer, 6-14 haftalık süreçte ise 1,2 kez daha düşük olduğu ( $P < 0,05-0,01$ ) bulundu. Buna karşın YYL değerleri aynı dönemlerde artış göstererek 14. haftada 1,3 kez daha yüksek seviyeye ( $P < 0,001$ ) ulaştı. Arterioskleroza bağlı mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde önemli bir kriter olarak kabul edilen DYL/YYL oranının ise 6. haftadan itibaren kolesterol kontrol grubuna göre % 29,5-40'a kadar değişen düzeylerde düştüğü ( $P < 0,001$ ) bulundu.

Pıhtılaşma ve kanama süresi yönünden incelemelerde, kolesterol ve bitki verilen gruba ait verilerin kontrol grubuna benzerlik gösterdiği, kolesterol kontrol grubuna göre ise pıhtılaşma süresinin % 13, kanama süresinin % 12 oranında uzadığı saptandı (Tablo 1).

*P. terebinthus* bitkisinin tavşanlar üzerindeki olası toksik etkilerinin belirlenmesi amacıyla incelenen biyokimyasal parametreler ile ilgili bulgular Tablo 3'de verildi. Tüm deney süresince genel bir değerlendirme yapıldığında standart yem verilen kontrol grubu ile bitki verilen IV. grup arasında biyokimyasal veriler yönünden önemli bir değişim saptanamadı. Kolesterol kontrol grubunda AST, LDH, ALT ile total protein düzeylerindeki artışların temel değerlere oranla sırasıyla  $P < 0,05$ ,  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$  ve  $P < 0,01$  düzeyinde farklılık gösterdiği, CK düzeyinin ise diğer 3 gruba oranla daha yüksek ( $P < 0,001$ ) olduğu belirlendi.

Yalnızca standart yem ve standart yeme ilave edilmiş bitki verilen I ve IV. grupların incelenen parametreler yönünden tüm deney süresince grup içi ve gruplar arası önemli bir farklılık göstermediği belirlendi.

Patolojik incelemelere dayalı değerlendirmelerde bitki ve standart yem verilen I ve IV. grupların Aorta torakalis ve karaciğerlerinde makroskobik ve mikroskobik bir lezyon belirlenmedi.

Makroskobik incelemelerde, deney süresince % 2 oranında kolesterol içeren yem ile beslenen II. gruptaki dört tavşanda, çoğunluğu Arkus aortada olmak üzere Aorta torakalis bölgesinde  $T_3$  lezyonları olarak karakterize edilen 0,25-0,50 cm çaplarında mat-beyaz renkte hafif sert kıvamda ve sudanofilik boyanma özelliğinde arteriosklerotik plakların geliştiği; bölgede damar duvarının gevrek ve kırılğan yapıda olduğu saptandı. İncelenen gruptaki (II. Grup) üç tavşanda ise aynı bölgelerde çapları 0,1-0,2 cm'yi bulan sudanofilik arteriosklerotik plaklar ile nitelenen ve  $T_2$  olarak derecelendirilen lezyonlar gözlemlendi. Mikroskobik bakıda, II. gruptaki dört tavşanda  $T_3$  olarak karakterize edilen ve Aortanın intima tabakasında (endotelial ve subendotelial yerleşimli) köpük hücreleri ve makrofajlardan oluşan arteriosklerotik plakların damar lümenini belirgin olarak doldurduğu, media tabakasının düz kas hücrelerinde ise proliferasyon ve kollajenden zengin fibröz bağ dokunun artış gösterdiği belirlendi. Aynı zamanda, damar duvarında yer yer kireçlenmeler, kıkırdak doku ve kemik doku metaplasizinin de geliştiği saptandı (Şekil 1a,b,c,d). Aynı gruptaki üç tavşanda ise aorta lümenine belirgin çıkıntı yapan arteriosklerotik plakların şekillendiği ve media tabakasında  $T_3$  lezyonlarına benzer ancak daha hafif kireçlenmeler ile karakterize  $T_2$  dereceli lezyonlar görüldü (Şekil 2). Karaciğere yönelik makroskobik incelemelerde, kolesterol kontrol grubundaki altı tavşanda karaciğerin şişkin, gevrek kıvamda ve sarımtırak renkte olduğu belirlendi. Mikroskobik bakıda ise; çoğu parankim hücrelerinin çekirdeklerinde piknozis ve sitoplazmalarında geniş vakuolizasyonlar ile karakterize hidropik dejenerasyon ve bazı hücrelerde ise karyolizis ve sitoplazmada geniş vakuolizasyonlarla tanınan ve yağlı değişimi gösteren  $T_3$  dereceli lezyonlar saptandı (Şekil 3). Bu gruptaki tavşanların birinde Vena sentralisler çevresinde yukarıda belirtilen değişimlere benzer bulguların yanısıra diğer hücrelerde parankim dejenerasyonu gelişimi ile karakterize  $T_2$  lezyonları belirlendi.

Tablo 2. *Pistacia terebinthus* L.'nin tavşanlardaki plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine etkisi.

Plazma Lipit Profili	Grup No	0. Hafta	2. Hafta	4. Hafta	6. Hafta	8. Hafta	10. Hafta	12. Hafta	14. Hafta
Total Kolesterol (mg/dl)	I	61,71 ± 1,89 <sup>a</sup>	62,00 ± 3,56 <sup>b</sup>	62,14 ± 3,76 <sup>b</sup>	65,57 ± 2,51 <sup>b</sup>	66,57 ± 3,55 <sup>b</sup>	66,57 ± 3,41 <sup>b</sup>	66,43 ± 3,46 <sup>b</sup>	68,14 ± 3,02 <sup>c</sup>
	II	60,43 ± 4,76 <sup>a</sup>	88,29 ± 19,22 <sup>a</sup>	356,71 ± 61,56 <sup>a</sup>	497,29 ± 66,57 <sup>a</sup>	686,57 ± 76,14 <sup>a</sup>	821,57 ± 87,33 <sup>a</sup>	807,71 ± 64,83 <sup>a</sup>	861,29 ± 63,29 <sup>a</sup>
	III	65,42 ± 4,16 <sup>a</sup>	91,43 ± 18,80 <sup>a</sup>	370,43 ± 47,65 <sup>a</sup>	447,29 ± 47,19 <sup>a</sup>	612,43 ± 70,72 <sup>a</sup>	726,57 ± 103,83 <sup>a</sup>	716,42 ± 97,24 <sup>a</sup>	707,71 ± 93,92 <sup>b</sup>
	IV	63,71 ± 7,14 <sup>a</sup>	64,29 ± 6,18 <sup>b</sup>	64,86 ± 4,67 <sup>b</sup>	70 ± 4,89 <sup>b</sup>	69,29 ± 4,92 <sup>b</sup>	69,71 ± 3,77 <sup>b</sup>	67,43 ± 5,26 <sup>b</sup>	72,71 ± 5,82 <sup>c</sup>
Trigliserit (mg/dl)	I	51,43 ± 2,64 <sup>a</sup>	52,14 ± 2,73 <sup>c</sup>	52,29 ± 3,15 <sup>b</sup>	54,14 ± 3,02 <sup>b</sup>	54,43 ± 2,57 <sup>c</sup>	57,14 ± 3,58 <sup>b</sup>	57,29 ± 3,04 <sup>b</sup>	58 ± 4,69 <sup>c</sup>
	II	52,43 ± 3,15 <sup>a</sup>	72,43 ± 8,18 <sup>a</sup>	140,43 ± 18,80 <sup>a</sup>	162,57 ± 22,57 <sup>a</sup>	274 ± 38,09 <sup>a</sup>	314,29 ± 34,10 <sup>a</sup>	353,29 ± 68,79 <sup>a</sup>	378,57 ± 75,20 <sup>a</sup>
	III	56,29 ± 7,78 <sup>a</sup>	75,14 ± 11,65 <sup>a</sup>	144,71 ± 31,30 <sup>a</sup>	284,29 ± 51,62 <sup>b</sup>	346,43 ± 49,19 <sup>b</sup>	353,29 ± 36,22 <sup>a</sup>	314,57 ± 32,18 <sup>a</sup>	268,71 ± 35,88 <sup>b</sup>
	IV	52,71 ± 7,25 <sup>a</sup>	56,71 ± 10,14 <sup>b</sup>	57 ± 5,74 <sup>b</sup>	57,29 ± 7,74 <sup>b</sup>	58,14 ± 8,28 <sup>c</sup>	59,71 ± 7,32 <sup>b</sup>	57,71 ± 5,59 <sup>b</sup>	64,29 ± 4,99 <sup>c</sup>
ÇDYL (mg/dl)	I	10,29 ± 0,53 <sup>a</sup>	10,43 ± 0,55 <sup>c</sup>	10,46 ± 0,63 <sup>b</sup>	10,83 ± 0,60 <sup>b</sup>	10,89 ± 0,51 <sup>c</sup>	11,43 ± 0,72 <sup>b</sup>	11,46 ± 0,61 <sup>b</sup>	11,6 ± 0,94 <sup>c</sup>
	II	10,49 ± 0,63 <sup>a</sup>	14,49 ± 1,64 <sup>a</sup>	28,09 ± 3,76 <sup>a</sup>	32,51 ± 4,51 <sup>a</sup>	54,8 ± 7,62 <sup>a</sup>	62,86 ± 6,82 <sup>a</sup>	70,66 ± 13,76 <sup>a</sup>	75,71 ± 15,04 <sup>a</sup>
	III	11,26 ± 1,56 <sup>a</sup>	15,03 ± 2,33 <sup>a</sup>	28,94 ± 6,26 <sup>a</sup>	56,86 ± 10,32 <sup>b</sup>	69,29 ± 9,84 <sup>b</sup>	70,66 ± 7,24 <sup>a</sup>	62,91 ± 6,43 <sup>a</sup>	53,74 ± 7,18 <sup>b</sup>
	IV	10,54 ± 1,45 <sup>a</sup>	11,34 ± 2,03 <sup>b</sup>	11,4 ± 1,15 <sup>b</sup>	11,46 ± 1,55 <sup>b</sup>	11,63 ± 1,66 <sup>c</sup>	11,94 ± 1,46 <sup>b</sup>	11,54 ± 1,12 <sup>b</sup>	12,86 ± 0,99 <sup>c</sup>
YYL (mg/dl)	I	37,43 ± 2,23 <sup>a</sup>	37,57 ± 2,15 <sup>a</sup>	37,71 ± 3,04 <sup>b</sup>	38,29 ± 1,80 <sup>c</sup>	38,43 ± 1,99 <sup>c</sup>	38 ± 2,77 <sup>c</sup>	38,43 ± 1,40 <sup>c</sup>	39,57 ± 2,64 <sup>b</sup>
	II	37,71 ± 4,15 <sup>a</sup>	35,43 ± 4,39 <sup>a</sup>	32,43 ± 3,2 <sup>a</sup>	29,57 ± 2,51 <sup>a</sup>	27,57 ± 2,50 <sup>a</sup>	26,57 ± 1,99 <sup>a</sup>	27 ± 2,65 <sup>a</sup>	25,57 ± 2,64 <sup>a</sup>
	III	39,43 ± 2,44 <sup>a</sup>	37,71 ± 3,59 <sup>a</sup>	35,43 ± 3,31 <sup>a</sup>	34,29 ± 2,36 <sup>b</sup>	32,43 ± 2,94 <sup>b</sup>	31,14 ± 2,73 <sup>b</sup>	32,57 ± 2,07 <sup>b</sup>	34,29 ± 2,81 <sup>b</sup>
	IV	38,57 ± 3,95 <sup>a</sup>	38,43 ± 3,60 <sup>a</sup>	38,86 ± 2,41 <sup>b</sup>	39,14 ± 3,24 <sup>c</sup>	39,29 ± 2,43 <sup>c</sup>	39,57 ± 3,15 <sup>c</sup>	38,86 ± 2,48 <sup>c</sup>	40,43 ± 3,10 <sup>b</sup>
DYL (mg/dl)	I	14,00 ± 1,94 <sup>a</sup>	14 ± 1,44 <sup>b</sup>	13,97 ± 1,44 <sup>b</sup>	16,46 ± 0,98 <sup>c</sup>	17,26 ± 1,52 <sup>c</sup>	17,14 ± 1,25 <sup>c</sup>	16,54 ± 2,61 <sup>b</sup>	16,97 ± 0,71 <sup>c</sup>
	II	12,23 ± 0,92 <sup>a</sup>	38,37 ± 15,21 <sup>a</sup>	296,2 ± 59,09 <sup>a</sup>	435,2 ± 65,41 <sup>a</sup>	604,2 ± 78,2 <sup>a</sup>	732,14 ± 80,99 <sup>a</sup>	710,06 ± 55,27 <sup>a</sup>	760 ± 55,37 <sup>a</sup>
	III	14,71 ± 0,96 <sup>a</sup>	38,69 ± 14,98 <sup>a</sup>	306,06 ± 40,05 <sup>a</sup>	356,14 ± 37,55 <sup>b</sup>	510,71 ± 60,56 <sup>b</sup>	624,77 ± 98,21 <sup>b</sup>	620,94 ± 90,24 <sup>a</sup>	619,69 ± 86,73 <sup>b</sup>
	IV	14,60 ± 3,66 <sup>a</sup>	14,51 ± 1,94 <sup>b</sup>	14,6 ± 2,58 <sup>b</sup>	19,4 ± 1,89 <sup>c</sup>	18,37 ± 1,53 <sup>c</sup>	18,2 ± 1,63 <sup>c</sup>	17,03 ± 2,48 <sup>b</sup>	19,43 ± 3,75 <sup>c</sup>

\* Farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar önemli (P &lt; 0,05; P &lt; 0,01; P &lt; 0,001), aynı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar ise önemsizdir.

Tablo 3. *Pistacia terebinthus* L.'nin tavşanlardaki bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.

Plazma Biyokimyasal Parametreleri	Grup No.	0. Hafta	14. Hafta
AST (U/L)	I	32,29 ± 2,29 <sup>a</sup>	33,43 ± 2,37 <sup>b</sup>
	II	28,86 ± 3,39 <sup>a</sup>	41,14 ± 4,52 <sup>a</sup>
	III	30,71 ± 1,80 <sup>a</sup>	38,14 ± 3,98 <sup>a</sup>
	IV	32,43 ± 2,94 <sup>a</sup>	34,29 ± 3,77 <sup>b</sup>
ALT (U/L)	I	55,66 ± 3,19 <sup>a</sup>	60,3 ± 3,71 <sup>b</sup>
	II	56,07 ± 4,56 <sup>a</sup>	66,9 ± 4,97 <sup>a</sup>
	III	55,14 ± 3,48 <sup>a</sup>	62,84 ± 3,84 <sup>a</sup>
	IV	53,61 ± 2,44 <sup>a</sup>	58,41 ± 3,16 <sup>c</sup>
LDH (U/L)	I	137,86 ± 25,95 <sup>a</sup>	146,85 ± 21,27 <sup>b</sup>
	II	128,57 ± 16,03 <sup>a</sup>	228,71 ± 51,06 <sup>a</sup>
	III	119,71 ± 22,37 <sup>a</sup>	200,86 ± 40,67 <sup>a</sup>
	IV	124,43 ± 28,99 <sup>a</sup>	142,57 ± 24,44 <sup>b</sup>
CK (U/L)	I	393,17 ± 36,40 <sup>a</sup>	471,29 ± 60,5 <sup>b</sup>
	II	403,29 ± 39,12 <sup>a</sup>	1165,143 ± 194,92 <sup>a</sup>
	III	432,86 ± 41,06 <sup>a</sup>	657,85 ± 105,70 <sup>b</sup>
	IV	415,14 ± 49,88 <sup>a</sup>	463,43 ± 55,11 <sup>b</sup>
Total Protein (g/dl)	I	6,16 ± 0,15 <sup>a</sup>	6,26 ± 0,56 <sup>b</sup>
	II	6,07 ± 0,43 <sup>a</sup>	7,46 ± 0,50 <sup>a</sup>
	III	6,04 ± 0,59 <sup>a</sup>	6,95 ± 0,36 <sup>a</sup>
	IV	6,13 ± 0,57 <sup>a</sup>	6,19 ± 0,40 <sup>b</sup>
Üre (mg/dl)	I	36,43 ± 1,27 <sup>a</sup>	38,71 ± 1,98 <sup>a</sup>
	II	36,14 ± 1,86 <sup>a</sup>	43,29 ± 2,29 <sup>a</sup>
	III	36,71 ± 2,87 <sup>a</sup>	42,29 ± 3,59 <sup>a</sup>
	IV	37 ± 4,73 <sup>a</sup>	39,14 ± 4,98 <sup>a</sup>

\* Farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar önemli (P < 0,05; P < 0,01; P < 0,001 ) aynı harf taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar ise önemsizdir.

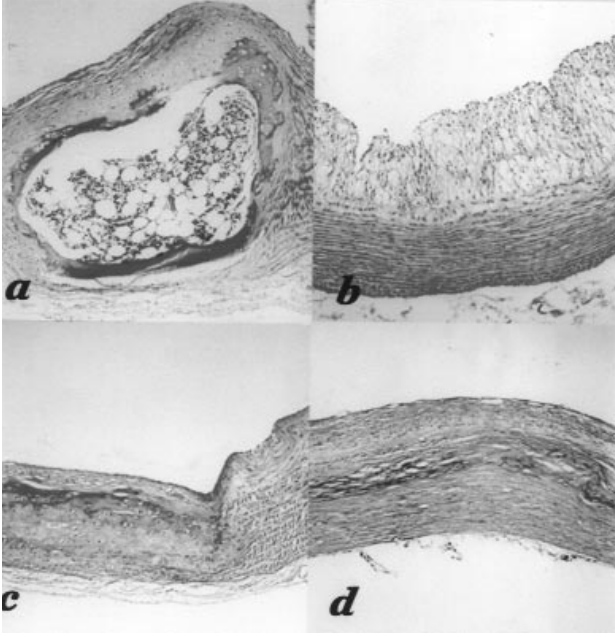
Bitki ve kolesterol verilen III. gruptaki tavşanların makroskopik incelemelerinde, üç tavşanda Aorta torakalis bölgesinde, II. grupta açıklanan T<sub>2</sub> lezyonları gözlenirken, dördünde Arkus aorta bölümünde dağınık görünümde ve toplu iğne başı büyüklüğünde birkaç arteriosklerotik plak oluşumu ile tanınan T<sub>1</sub> dereceli lezyonlar saptandı. Mikroskopik bakıda dört tavşanın Aorta torakalis'lerinde T<sub>2</sub> lezyonlarının geliştiği, üçünde ise farklı yoğunlukta olmak üzere Aorta intiması'nın endotel hücrelerinde hafif proliferasyon, subendotelde

küçük arteriosklerotik plakları, mediada düz kas diziliminde düzensizlikler (Şekil 4) ve yer yer bağ doku artışı ile karakterize T<sub>1</sub> dereceli lezyonlar belirlendi. Karaciğere yönelik incelemelerde, bu gruptaki tavşanların birinde II. grupta açıklanan ve T<sub>3</sub> ile karakterize edilen lezyonlar tesbit edilirken üçünde ise T<sub>2</sub> lezyonları saptandı. Aynı zamanda bu gruptaki üç tavşanın parankim hücrelerinin bazılarında, çekirdeklerde piknozis, sitoplazmalarında küçük vakuoller ile tanınan T<sub>1</sub> dereceli lezyonlar belirlendi.

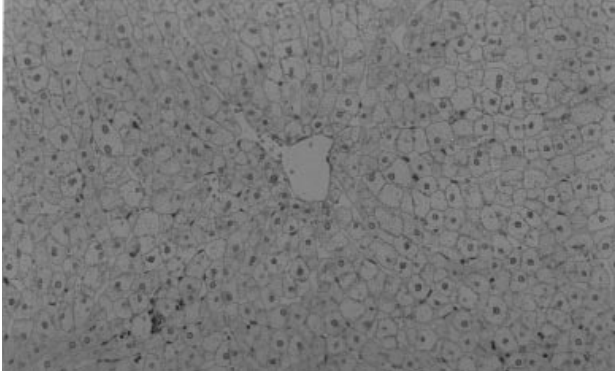
## Tartışma

Gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında birinci sıralarda bulunan arterioskleroz ile ilgili epidemiyolojik araştırmalarda en önemli risk faktörü olarak bilinen hiperlipideminin bitkilerle kontrol altına alınabileceği kanıtlanmıştır (1,16,17). Bu doğrultuda *P. terebinthus*'un deneysel hiperkolesterolemi ve arterioskleroz üzerine etkinliği tavşan modeli kullanılarak incelendi. İnsanlardaki lipoprotein profiline benzerliği bilinen bu hayvan türünde kolesterol oranı yüksek diyetlerin, DYL artışı ile karakterize hızlı bir hiperkolesterolemiye ve bunun doğal sonucu olarak da arterioskleroza neden olduğu bildirilmektedir (18). Çalışmada % 2 oranında kolesterol içeren yemlerle beslenen deney gruplarının lipoprotein düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında, yemlerin verilmesinden kısa bir süre sonra (yaklaşık 2 hafta) plazma kolesterol düzeyinde artış nedeniyle hiperkolesterolemi şekillendiği saptandı.

Yemlerle kolesterol verilen gruplarda 2. haftadan itibaren plazma kolesterol düzeyinin istatistiksel yönden artışı, total kolesterolün en önemli fraksiyonunu oluşturan ve perifer dokulara % 60-75 oranında taşınmasını sağlayan DYL artışından kaynaklanmaktadır (1). Son yıllarda yapılan araştırmalarda kolesterol yönünden zengin diyetlerin, DYL oksidasyonuna duyarlılığı artırdığı ve makrofajlarda bulunan reseptörlere etkin olarak bağlanma özelliği kazandırdığı saptanmıştır. Sonuçta oksidasyon ile ortaya çıkan süperoksit radikallerin, damar endoteliumunda birikerek makrofajlardan köpük hücre oluşumuna ve arteriosklerotik plak şekillenmesine neden olduğu bildirilmektedir (19-21). Çalışmada % 2 oranında kolesterol verilen gruplarda hiperkolesterolemiye paralel olarak deneysel arterioskleroz geliştiği, *P. terebinthus* verilen III. grupta ise plazmadaki arteriojenik lipid



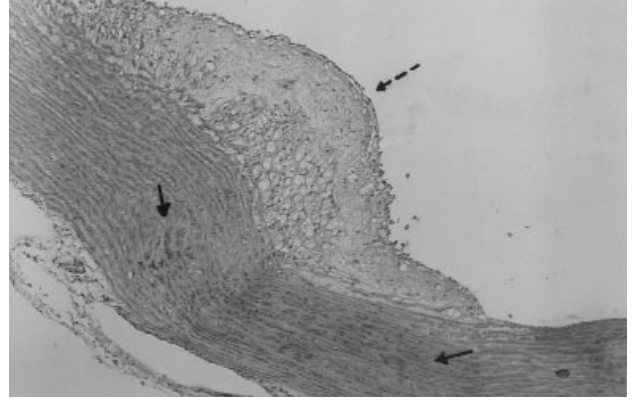
Şekil 1. Damar duvarında a. Kıkırdak ve kemik doku metaplazisi, H.E. X200. b. Geniş ve yaygın arteriosklerotik plak, H.E. X300. c. Kıkırdak doku metaplazisi, H.E. X100. d. Fibröz bağ doku artışı, Mallory's Triple X100. (T<sub>3</sub> ile karakterize lezyonlar).



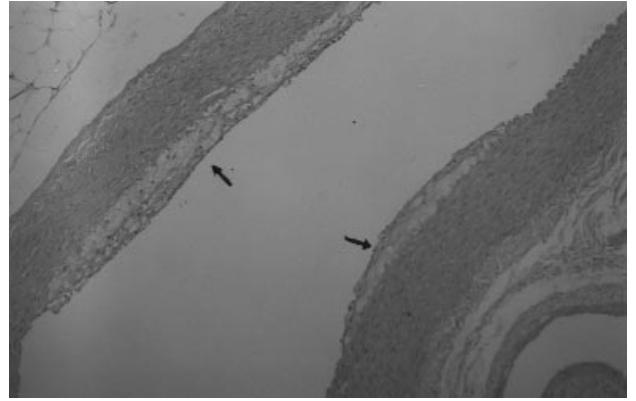
Şekil 3. Karaciğerde yoğun hidropik dejenerasyonla beraber bazı hücrelerde gelişen yağlı değişim (T<sub>3</sub> ile karakterize lezyon), H.E. x200.

değerlerinin önemli düzeyde düştüğü ve lezyonların gelişiminin baskılanmasıyla arterioskleroz derecesinin azaldığı bulundu. Ayrıca kolesterol ve trigliserit birikimine bağlı olarak karaciğer ağırlığı ve endojen trigliserit olarak bilinen ÇDYL düzeyinde de kolesterol verilen kontrol grubuna göre önemli bir düşüş saptandı.

*P. terebinthus*'un hipokolesterolemik etkisi ve arteriosklerozu inhibe edici özelliği, bitkide bulunan



Şekil 2. Damar lümenine çıkıntı yapan arteriosklerotik plak, - - → ve damar duvarında kireçlenme, → (T<sub>2</sub> ile karakterize lezyonlar), H.E. x200.



Şekil 4. Köpük hücrelerinin oluşturduğu arteriosklerotik plak (T<sub>1</sub> ile karakterize lezyon), H.E. x100.

doymamış yağ asitleri ve tanenler gibi etkin unsurlardan kaynaklanabilir (22,23). Kan kolesterol düzeyi ve arterioskleroz gelişiminin diyetdeki yağ asitlerinin bileşimi ile yakın ilişkili olduğu ve doymamış yağ asitlerinin plazma kolesterol ve DYL düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. *P. terebinthus* bitkisinde tekli doymamış yağ asidi oranı yüksek (oleik asit, % 47,7), çoklu doymamış yağ asidi oranı ise düşüktür (linoleik, linolenik asit sırasıyla % 20,2

ve 0,17) (24). Son yıllarda oleik asitin kolesterol ve DYL değerini düşürdüğü, DYL fraksiyonunu oksidasyona karşı daha dayanıklı hale getirdiği ve YYL düzeyini artırdığı yönünde genel bir kanı bulunmakta ve tekli doymamış yağ asitlerinin arterioskleroz yönünden diğer yağ asitlerine oranla daha fazla önem taşıdığı ileri sürülmektedir (25,26). Doymamış yağ asitlerinin hipokolesterolemik etki mekanizması ile ilgili araştırmalarda karaciğer DYL reseptör etkinliğini düzenleyerek karaciğer ve dolayısıyla plazma DYL oranını düşürdüğü saptanmıştır (23). *P. terebinthus*'un tek başına ve kolesterol ile birlikte verildiği deney gruplarında kanama ve pıhtılaşma süresinin kontrol gruplarına göre uzaması yönünde elde edilen hematolojik bulgular da bitkinin içerdiği çoklu doymamış yağ asitlerinin varlığı ile ilişkilendirilebilir. Doymamış yağ asitlerinin özelliği olarak kabul edilen antitrombotik etkinin kan pıhtılaşmasını önleyen hormon benzeri maddelerin (prostasiklin, prostaglandin vb) üretiminde artma veya kan pıhtılaşmasını sağlayan tromboksan oluşumunun azalmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (27-29). Diyetle yer alan doymuş yağların ise kolesterol taşıyıcısı olarak rol oynadığı ve kolesterolün emilmesini artırdığı bilinmektedir. *P. terebinthus* doymuş yağ asiti olarak % 24,3 oranında palmitik asit kapsamına rağmen (24) kolestrol ve bitki verilen grupta plazma kolesterol düzeyinin kolestrol verilen kontrole göre azalması, palmitik asitin diğer doymuş yağlara oranla ılımlı bir etkiye sahip olmasından kaynaklanabilir (30-33).

*P. terebinthus* meyvalarının nitel yönden incelemelerinde doymamış yağ asitlerinin yanısıra fenolik bileşiklerden kateşik tanen ve flavonoidlerin varlığı bilinmektedir. Kateşinlerin, kondanse tanenlerin biyosentezinde ara ürün olarak şekillendiği ve bu nedenle flavonoid pigmentlerle yapısal ilişkisi olduğu saptanmıştır (34). In vivo ve in vitro oksidasyon modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda kateşinlerin bitki fenollerinde en güçlü antioksidanlar olduğu ve hayvan dokularında lipit peroksidasyonunu  $\alpha$ -tokoferolden 200 kez daha yüksek oranda baskıladığı belirlenmiştir. Ayrıca kolesterolün eriyebilirliğini azaltarak bağırsak absorpsiyonunu düşürdüğü ve total lipitlerin dışkı ile atılımını artırdığı bildirilmektedir (20). Flavonoidlerin DYL oksidasyonunu engelleyici etkilerinin, lipit peroksil veya alkoksil radikallerini lipit hidroperoksit ve hidroksil radikallerine

dönüştürme, DYL oksidasyonu süresince  $\alpha$ -tokoferol tüketimini azaltma ve oksidasyonu katalize eden bakır ve demirin DYL partiküllerine bağlanmasını engelleme gibi mekanizmalarla gerçekleştiği saptanmıştır (22,35,36); ayrıca trombosit fonksiyonunu inhibe edici özelliği ve yangı giderici etkilerinden de söz edilmektedir (37). Çalışmada bitki yedirilen gruba yemlerle kolesterol verilmesine rağmen arterioskleroz lezyonlarının kolestrol kontrol grubuna göre daha az oranda gelişmesi ve arterioskleroza karşı koruma sağlayan plazma YYL derişiminin yükselmesi yönünde elde edilen bulguların varlığı paralel çalışmalarda olduğu gibi doymamış yağ asitleri ve flavonoidlerin etkileri ile bağlantılı olduğu (22,25,26) düşünülmektedir. Aynı deney grubunda arterioskleroz göstergesi olarak kabul edilen DYL/YYL oranının kolesterol verilen kontrol grubuna göre küçük olması kolesterolün, riski azaltan YYL'ye daha yüksek derişimlerde bağlandığını vurgular. Biyokimyasal veriler yönünden değerlendirildiğinde, kolestrol grubunda LDH ve CK düzeylerinin yüksek oluşu aortik tromboz ve miyokardiyal infarktüs gibi bozukluklar nedeniyle gelişen kardiyak iskemilerin varlığını göstermesine (38) rağmen, kolestrol ve bitki verilen grubun değerlerinin kontrole benzerliği böyle bir risk bulunmadığını ortaya koyar.

Toksikolojik incelemelerde tanen kaynağı olarak bilinen *P. terebinthus*'un farklı türleri ile çalışmalar yapılmış; tanen ve yıkımlama ürünlerinin hayvan türü ve doza bağlı olarak zehirlenmelere neden olduğu saptanmıştır (39). Sadece bitki verilen grupta karaciğer ve böbrek hasarının metabolik göstergesi olarak kabul edilen biyokimyasal kriterlerin kontrole göre değişiklik göstermemesi, kullanılan bu dozun sistemik toksisiteye yol açmadığını ortaya koyabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler hiperkolesterolemi ve arterioskleroz olgusunda *P. terebinthus*'un kullanılan dozunun klinik yönden anlamlı bir terapötik etki oluşturabileceğini göstermektedir.

### Teşekkür

Bu çalışmada bitki materyalinin toplanması yönündeki katkısından dolayı Dr. Celal Toplu'ya ve çalışma sürecindeki tüm yardımlarından dolayı Haydar Gümüşbaş, Bülent Özüberk ile Özgür Koç'a teşekkür ederiz.



**Kaynaklar**

1. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, Ulucan Matbaası, Ankara, 1985.
2. Khoja, S.M., Marzouki, Z.M.H.: Effect of Vitamins C and E Intake on Plasma Lipid Concentrations in Rats. Ann. Saudi Med. 1994; 14: 371-374.
3. Ram, A.: Effect of *Plumbago zeylanica* in Hyperlipidaemic Rabbits and Its Modification by Vitamin E. Indian J. Pharmacol. 1996; 28: 161-166.
4. Ramirez-Tortosa, M.C., Mesa, M.D., Aguilera, M.C., Quiles, J.L., Baro, L., Ramirez-Tortosa, C.L., Martinez-Victoria, E., Gil, A.: Oral Administration of a Turmeric Extract Inhibits LDL Oxidation and Has Hypocholesterolemic Effects in Rabbits with Experimental Atherosclerosis. Atherosclerosis, 1999; 147: 371-378.
5. Frick, M., Elo, C., Haapa, K.: Helsinki heart study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-age men with dislipemia. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 1237-1245.
6. Finckh B., Niendorf, A., Rath, M., Beisiegel, U.: Antiatherosclerotic effect of probucol in WHHL rabbits: are there plasma parameters to evaluate this effect? Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991; 40 (suppl 1): S 77-S 80.
7. Riemersma, R.A., Wood, D.A., Macintyre, C.C.A., Elton, R.A., Gey, K.F., Oliver, M.F.: Risk of Angina Pectoralis and Plasma Concentrations of Vitamins A, C, and E and Carotene. Lancet, 1991; 337: 1-5.
8. Raj Kumar, S., Pillai, K. K., Balani, D.K., Hussain, S.Z.: Antiatherosclerotic Effect of Lipotab Forte in Cholesterol-Fed Rabbits. J. Ethnopharmacol. 1998; 59: 125-130.
9. Wang, J., Lu, Z., Chi, J., Wang, W., Su, M., Kou, W., Yu, P., Chen, L., Zhu, J., Chang, J.: Multi-Center Clinical Trial of the Serum Lipid Lowering Effects of a *Monascus Purpureus* (Red Yeast) Rice Preparation from Traditional Chinese Medicine. Curr. Ther. Res. 1997; 58: 1-7.
10. Edwards, K., Kwaw, I., Matud, J., Kurtz, I.: Effect of Pistachio Nuts on Serum Lipid Levels in Patients with Moderate Hypercholesterolemia. J. Am. Coll. Nutr. 1999; 18: 229-232.
11. Baytop, T.: Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İ.Ü. Yay. No: 3255, Ecz. Fak. No: 40, 362-365, İstanbul, 1984.
12. Luna, L.G.: Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology, 3rd Ed., McGraw-Hill Book Company, USA, 1968.
13. WHO: Classification of Atherosclerotic Lesions. Tech. Rep. Ser., No. 143, Geneva, 1958.
14. Keskin, E., Durgun, Z., Kocabatmaz, M., Bas, L., Dönmez, N., Önder, F.: Effects of Garlic and Aspirin on Some Coagulation Parameters in Hypercholesterolemic Rabbits. Med. Sci. Res. 1998; 26: 413-415.
15. Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz F.: İstatistik Metodları I. Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Yayınları No: 861. Ankara. 1983.
16. Schaefer, E.J.: New Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Plasma Lipid Abnormalities. Nut. Sci. Policy, 1993; 51: 246-252.
17. Taronto, M.P., Medici, M., Perdigon, G., Ruiz Holgado, A.P., Valdez, G.F. 1998: Evidence for Hypocholesterolemic Effect of *Lactobacillus reuteri* in Hypercholesterolemic Mice. J. Dairy Sci. 81: 2336-2340.
18. Arbeny, C.M., Bergquist, K.E.: The Effect of Pravastatin on Serum Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic Diabetic Rabbits. Biochem. Biophys. Acta, 1991; 1096: 238-244.
19. Bobek, P., Ozdin, L., Galbavy, S.: Dose- and Time-Dependent Hypocholesterolemic Effect of Oyster Mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in Rats. Basic Nut. Invest., 1998; 14: 282-286.
20. Dufresne, C., Farnworth, E.: Tea, Kombucha and Health: A Review. Food Res. Int. 2000; 33: 409-421.
21. Sekiya N., Tanaka, N., Itoh, T., Shimado, Y., Goto, H., Terasawa, K.: Keishi-bukuryo-gan Prevents the Progression of Atherosclerosis in Cholesterol-fed Rabbits. Phytother. Res. 1999; 13: 192-196.
22. De Whalley C.V., Rankin, S.M., Houlth, J.R.S., Jessup, W., Leake, D.S.: Flavonoids Inhibit the Oxidative Modification of Low Density Lipoproteins by Macrophages. Biochem. Pharmacol. 1990; 39: 1743.
23. Yee, Y.B.: An Update and Review of Soybean Oil in Health and Medical Research. American Soybean Association Singapore, 1996.
24. Ayfer, M.: Bazı Önemli Pistacia Türlerinin Meyvelerinde Yağ Miktarları ile Yağ Asitlerinin Çeşit ve Oranları ve Bunlardan Biyokimyasal Sistematikte Yararlanma Olanakları Üzerine Araştırmalar. Ankara Üniv. Ziraat Fak. Derg. 1973; 128-133.
25. Abbey, M., G.B. Belling, G.B., Noakes, M. Hirata, F., Nestel, P.J.: Oxidation of Low Density Lipoproteins: Intraindividual Variability and the Effect of Dietary Linoleate Supplementation. Am. J. Clin. Nutr. 1993; 57: 391.
26. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse B.J.: Feasibility of Using an Oleate-rich Diet to Reduce the Susceptibility of Low-density Lipoprotein to Oxidative Modification in Humans. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 54: 701-706.
27. Abeywardena, M.Y., Head, R.J., Gapor, A.: Modulation of Vascular Endothelial Cell Function by Palm Oil Antioxidants. Asia Pacific J. Clin. Nutr. 1997; 6: 68-71.
28. Ng, T.K.W., Hayes, K.C., De Witt, G.E., Jegathesan, M., Satgunasingham, N., Ong, A.S.H., Tan, D.T.S.: Palmitic and Oleic Acid Exert Similar Effects on Serum Lipid Profile in Normocholesterolemic Humans. J. Am. Coll. Nutr. 1992; 11: 383-390.
29. Sugano M., Imaizumi, K: Effect of Palm Oil on Lipid and Lipoprotein Metabolism and Eicosanoid Production in Rats. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53: 1034S-1038S.

30. Hayes, K.C., Pronczuk, A., Lindsey, S., Diersen-Schade, D.: Dietary Saturated Fatty Acids (12:0, 14:0, 16:0) Differ in Their Impact on Plasma Cholesterol and Lipoproteins in Human Primates. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 491-498.
31. Hayes, K.C., Pronczuk, A., Khosla, P.: A Rationale for Plasma Cholesterol Modulation by Dietary Fatty Acids: Modelling the Human Response in Animals. *J. Nutr. Biochem.* 1995; 6: 188-194.
32. Khosla, P., Hayes, K.C.: Effects of Cholesterol-Free Purified Diets Containing Saturated (16:0), Monounsaturated (18:1) and Polyunsaturated (18:2) Fatty Acids on Plasma Lipids and Lipoprotein Metabolism in Cebus and Rhesus Monkeys, *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55: 51-62.
33. Khosla, P., Hayes, K.C.: Cholesterolemic Effects of the Saturated Fatty Acids of Palm Oil, *Food Nutr. Bull.* 1994; 15: 119-125.
34. Trease, G.E., Evans, W.C.: *Trease and Evans Pharmacognosy*, 11th Ed., Balliere Tindal, New York, 1978.
35. Brown, J.E., Khodr, H., Hider, R.C., Rice-Evans, C.A.: Structural dependence of Flavonoid Interactions with Cu Ions Implications for Their Antioxidant Properties. *Biochem. J.* 1998; 330: 1173.
36. Yoshida, H., Ishikawa, T., Hosoi, H.: Inhibitory Effect of Tea Flavonoids on the Ability of Cells to Oxidize Low Density Lipoprotein. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58: 1695.
37. Gavalier, J.S., Rosenblum, E.R., Deal, S.R., Bowie, B.T.: The Phytoestrogen Congeners of Alcoholic Beverages: Current Status. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1995; 208: 98.
38. Turgut, K.: *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhiş. Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., Konya, 2000.*
39. Silanikove, N., Gilboa, N., Perevolotsky, A., Nitsan, Z.: Goats Fed Tannin-containing Leaves Do Not Exhibit Toxic Syndrome. *Small Rum. Res.* 1996; 21: 195-201.