

## Hafif-Orta Düzeyde Hiperkolesterolemili Bireylerde Bitkisel Stanol İçeren Yoğurt Tüketiminin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

### *The Effects of Plant Stanol Ester Containing Yoghurt on Oxidative Stress in Mild-Moderate Hypercholesterolemic Individuals*

Mehmet Fisunoğlu<sup>1</sup>, Burcu Aksoy Canyolu<sup>2</sup>, Zehra Büyüktuncer Demirel<sup>3</sup>, Gülay Sain Güven<sup>4</sup>, Serhat Ünal<sup>5</sup>, H. Tanju Besler<sup>6</sup>

Geliş tarihi/Received: 24.10.2018 • Kabul tarihi/Accepted: 30.11.2018

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kolesterol düşürücü özelliği olduğu bilinen bitkisel stanol esteri alımı sonucu gerçekleşen serum kolesterol düzeylerindeki düşüşün, antioksidan kapasite ve bazı oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkisini incelemektir.

**Bireyler ve Yöntem:** Çalışma, bitkisel stanol esteri içeren yoğurt tüketimine bağlı olarak serum LDL kolesterol düzeyinde önemli düzeyde azalma gerçekleşen 8 hiperkolesterolemi hastası ile plasebo kontrol yoğurdu tüketen ve serum LDL kolesterol düzeyinde değişim gerçekleşmeyen 8 hiperkolesterolemi hastası üzerinde yürütülmüştür. Çalışma süresince çalışmaya katılan kişilerin yaşam tarzlarında veya beslenme düzenlerinde bir değişiklik yapmamaları istenmiştir. Çalışmada bireylerin serum lipit düzeylerine ek olarak, araştırma yoğurtlarının tüketiminin öncesinde ve 4 hafta sonundaki serum total antioksidan kapasite, okside LDL ve 8-prostaglandin F<sub>2a</sub> düzeyleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma sonunda bitkisel stanol esteri içeren yoğurt tüketen kişilerin serum total kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde önemli düzeyde azalma gerçekleşmiştir. Öte yandan bu azalmanın, kişilerin antioksidan kapasite ve oksidatif stres düzeylerine aynı miktarda yansımadağı belirlenmiştir.

**Sonuç:** Hafif-orta düzeyde hiperkolesterolemisi olan kişilerin 4 hafta süresince bitkisel stanol tüketmelerinin serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığı, ancak bu azalmanın serum oksidatif stres göstergeleri üzerine istatistiksel açıdan önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Bitkisel stanol esteri, antioksidan kapasite, oksidatif stres, kolesterol

#### ABSTRACT

**Aim:** The main aim of the current study was to examine the effects of plant stanol esters, which are well known with their cholesterol lowering effects, on antioxidant capacity and certain oxidative stress markers.

**Subjects and Method:** This study was conducted on 8 hypercholesterolemia patients whose serum LDL cholesterol

1. **İletişim/Correspondence:** Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
E-posta: evrims1979@yahoo.com • <https://orcid.org/0000-0002-0021-7811>

2. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-0205-4099>

3. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-2039-8568>

4. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
<https://orcid.org/0000-0001-8176-9767>

5. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-1184-4711>

6. Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC • <https://orcid.org/0000-0002-6523-7995>

level was significantly decreased after plant stanol ester containing yoghurt consumption for 4 weeks and another 8 hypercholesterolemia patients whose LDL cholesterol levels stayed stable after consumption of placebo yoghurts. During the study the patients were requested not to change their lifestyles and dietary habits. In addition to serum lipid levels, serum total antioxidant capacity, oxidized LDL and 8 prostoglandin  $F_{2a}$  levels of the patients were compared before and 4 weeks after the intervention period.

**Results:** As a result of the study, serum total and LDL cholesterol levels were significantly decreased in patients who consumed plant stanol ester containing yoghurt for 4 weeks. However, the decrease in serum lipid levels did not reflect to antioxidant capacity and oxidative stress biomarkers.

**Conclusion:** It has been determined that consumption of plant stanol ester containing yoghurt in patients with mild to moderate hypercholesterolemia for 4 weeks have lowered serum total and LDL cholesterol levels but this decrease does not have a statistically significant effect on serum antioxidant capacity and oxidative stress biomarkers.

**Keywords:** Plant stanol ester, antioxidant capacity, oxidative stress, cholesterol

## GİRİŞ

Epidemiyolojik ve klinik araştırmalar bitkisel sterol ve stanol içeren ürünleri tüketmenin kardiyovasküler yararlarını göstermiştir (1-3). Klinik yararları bilimsel kılavuzlarca da belirtilen bitkisel sterol ve stanollerin kolesterol metabolizmasındaki etkilerinin altında yatan yollar hala tam olarak açıklanamamaktadır. Yapısal olarak, kolesterol ile bitkisel sterol ve stanoller arasında büyük benzerlik olmakla birlikte, diyet kolesterolüne kıyasla oldukça az emilen bitkisel sterol ve stanollerin, bağırsak lümeninde kolesterol ile emilim için yarıştığı, enterosit ve hepatositlerde kolesterol metabolizması ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu indüklediği bilinmektedir (4-6).

Serum total kolesterolu, özellikle düşük yoğunluklu serum kolesterol (LDL) düzeyi ve oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimindeki önemli risk etmenleridir. Aynı şekilde lipit peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler ve yapışkan moleküller gerek aterosklerotik plaklarda yer almakta gerekse düşük dereceli inflamasyona neden olarak, aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (7). Serum yapışkan molekül düzeyindeki artışa ek olarak, C reaktif protein (CRP) gibi düşük dereceli inflamasyon göstergelerindeki artışların KVH riskleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8). Dolayısıyla *in vivo* olarak oksidatif stresi ve serum kolesterol düzeyini azaltan stratejiler “kardiyokoruyucu” etkili olarak kabul edilmektedir (9,10).

Kardiyovasküler yararları oldukça iyi bilinen bitkisel sterol ve stanol alımının, plazma yağda çözünen vitaminler ve beta karoten başta olmak üzere karotenoid düzeylerini etkileyebileceği, ancak bu değişimlerin serum A vitamini düzeyini önemli ölçüde etkilemeyeceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (11,12). Teorik olarak, bitkisel sterol/stanol ve bunların esterlerinin alımına bağlı olarak karotenoid düzeylerindeki azalma, diğer serum antioksidan enzimlerindeki artışlar ile telafi edilebilmektedir (13). Bunlara ek olarak, serum kolesterol düzeyindeki azalmanın aterosklerotik plak oluşumunu önlemesinin ötesinde, serum antioksidan kapasiteyi arttırdığını gösteren gerek *in vitro*, gerekse *in vivo* çalışmalar mevcuttur (14-16). Ancak, bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda ilaç kaynaklı kolesterol düşürme stratejilerinin etkinliği araştırılmıştır. İlaç tedavisinden bağımsız, sadece bitkisel sterol ve stanol alımına bağlı serum antioksidan durum ve oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkinliğini inceleyen araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır (11-13).

Bu çalışmaya öncülük eden araştırmada günde 1.9 g düzeyinde bitkisel stanol esteri alımının hafif-orta düzeyde hiperlipidemisi bulunan bireylerde kan yağlarını ve lipoproteinlerini olumlu şekilde etkilediğini gösterilmiştir (9). Bu araştırma ise bu bireylerde bitkisel stanol alımına bağlı gerçekleşen serum lipit ve lipoprotein seviyelerindeki değişimlerin,

serum antioksidan düzeyi ve oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkilerini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

## BİREYLER VE YÖNTEM

### Örneklem Seçimi ve Araştırma Planı

Bu çalışma daha önce yaptığımız araştırma içinden seçilen bir alt grup içinde yapılmıştır. Bir önceki araştırmada yeni hiperkolesterolemi tanısı almış yetişkinlerden 4 hafta süresince yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarında bir değişiklik yapmadan her gün 1.9 g bitkisel stanol esteri içeren yoğurdu (PSta) tüketmeleri istenmişti. Bu çalışmada, bir önceki araştırmada serum LDL kolesterol düzeyinde en fazla düşüş yaşanan 8 kişi ile bir önceki araştırmada kontrol grubunda (Kntr) yer alan ve 4 hafta süresince bitkisel stanol esteri içermeyen ancak görüntü, tat ve kıvam olarak aynı özelliklerdeki plasebo yoğurdu düzenli olarak tüketen ve serum LDL kolesterol düzeylerinde bir değişiklik olmayan 8 kişinin serum örnekleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Daha önce yapılan araştırma süresince bireylerin çalışma başı ve sonunda bel-kalça çevreleri, vücut ağırlığı ölçümleri (Tanita BC-418) ve toplam vücut bileşimi analizleri (Tanita BC-418) ile bir günü hafta sonuna gelen "3 günlük besin tüketim kayıtları" alınarak besin tüketimleri değerlendirilmiştir (9).

### Serum Örneklerinin Toplanması ve Analizleri

Çalışmada kullanılan serum örnekleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dâhiliye Polikliniği hemşireleri tarafından 12 saatlik açlık sonunda alınmış ve 2 saat içinde Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarında serumlarına ayrılarak, analiz edilinceye kadar -80°C'de saklanmıştır. Serum lipit, lipoprotein ve CRP düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında rutin analizlerle incelenmiş, serum total antioksidan kapasite (TAC) (Cayman Chemical, USA) ve oksidatif gösterge analizleri Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarında kit yardımı ile

belirlenmiştir. Buna göre total antioksidan kapasite, 8- isoprostan ve okside LDL (ox-LDL) düzeyleri kit talimatlarına göre analiz edilmiştir.

### Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 21.0 paket programı yardımı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, örneklem sayısı göz önüne alınarak ortanca, en az-en fazla olarak verilirken, tekrarlayan bağılı ölçümlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi, bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir. Eğri altı alan hesaplamalarında Microsoft Excel 2016 paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin serum total kolesterol düzeyleri 226-287 mg/dL arasındadır. PSta grubu, yaşları 36 ve 54 arası 4 erkek ve 4 kadından oluşurken, Kntr grubu 23-65 yaş arası 3 kadın ve 5 erkek bireyden oluşmaktadır. İki grubun beden kütle indeksleri (BKİ) ortancalarının 29.7 ve 28.1 olduğu ve çalışma başında bunlar arasında bir fark olmadığı görülmektedir ( $p > 0.05$ ). Çalışma dahil edilen bireylerin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Katılımcı özellikleri

Özellikler	PSta	Kntr
	Ortanca (En az-en fazla)	Ortanca (En az-en fazla)
Kadın/erkek (n)	4/4	3/5
Yaş (yıl)	47 (36-54)	44 (23-65)
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.7 (25.2-34.0)	28.1 (22.4-33.2)
BMH (kkal/gün)	1485.0 (1314.0-1955.0)	1386.0 (1270.0-1711.0)
Bel/kalça oranı	0.92 (0.82-1.02)	0.91 (0.81-1.00)

PSta: Bitkisel stanol esteri içeren yoğurdu tüketen grup, Kntr: Kontrol grubu, BMH: Bazal metabolizma hızı, BKİ: Beden kütle indeksi

Bireylerin çalışma başlangıcındaki ve sonundaki enerji ve makro besin ögesi alımları incelendiğinde iki grubun da enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişimlerin istatistiksel olarak benzer olduğu belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Ayrıca iki grubun da

karbonhidrat alımlarının önerilerin altında (%48.3, %44.4), yağ alımlarının önerilerin üzerinde (%37.1, %41.5) olduğu görülmektedir. Bu durumun çalışma sonunda da değişmediği Tablo 2'de görülmektedir. Diyet yağı alımlarının yüksekliğine ek olarak, her iki gruptaki bireylerin diyet yağ asidi örüntülerinin de

istenenlerden farklı olduğu görülmektedir. Bunlara ek olarak, çalışma başında diyetle alınan kolesterol düzeyleri her iki grup için de önerilerin üzerinde iken, çalışma sonunda PSta grubunda diyetle kolesterol alımının azaldığı, ancak bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmektedir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2.** Çalışma süresince katılımcıların günlük enerji ve besin ögesi alımları

Enerji ve besin ögeleri	PSta	Kntr	p1	p2	p3
	Ortanca (en az-en fazla)	Ortanca (en az-en fazla)			
<b>Enerji (kkal)</b>					
Çalışma başlangıcı	1633 (1160-1977)	1461 (931-2002)			
Çalışma sonu	1924 (1363-2758)	1944 (1050-3058)			
Değişim	290.7 (-528-1598)	482.8 (-224-1409)	0.161	0.125	0.290
<b>Yağ (%)</b>					
Çalışma başlangıcı	37.1 (29.3-46.0)	41.5 (36.0-52.3)			
Çalışma sonu	33.6 (27.7-43.0)	39.1 (30.7-49.5)			
Değişim	-3.5 (-8.3-1.3)	-2.4 (-7.7-9.2)	0.063	0.161	0.860
<b>DYA (%)</b>					
Çalışma başlangıcı	12.8 (10.4-17.3)	12.8 (8.9-15.0)			
Çalışma sonu	11.6 (9.4-17.8)	12.2 (9.0-17.2)			
Değişim	-1.22 (-4.7-3.8)	-0.62 (-6.0-3.6)	0.674	0.069	0.529
<b>TDYA (%)</b>					
Çalışma başlangıcı	13.6 (7.8-17.5)	14.5 (10.4-23.6)			
Çalışma sonu	12.8 (9.7-16.6)	13.2 (9.6-18.8)			
Değişim	-0.86 (-5.4-3.0)	-1.3 (-8.1-2.8)	0.575	0.208	0.753
<b>ÇDYA (%)</b>					
Çalışma başlangıcı	8.4 (5.33-14.4)	11.6 (7.4-17.2)			
Çalışma sonu	7.6 (5.8-9.1)	12.0 (8.0-14.7)			
Değişim	-0.80 (7.4-3.5)	0.31 (-3.6-3.6)	0.889	0.123	0.459
<b>Protein (%)</b>					
Çalışma başlangıcı	14.5 (11.7-17.3)	14.0 (11.7-17.7)			
Çalışma sonu	14.2 (11.3-16.7)	14.8 (10.0-18.0)			
Değişim	-0.38 (-5.7-3.7)	0.75 (-2.7-5.0)	0.778	0.624	0.630
<b>CHO (%)</b>					
Çalışma başlangıcı	48.3 (34.7-55.0)	44.4 (29.7-52.3)			
Çalışma sonu	52.3 (45.0-61.3)	45.9 (33.5-55.3)			
Değişim	3.96 (-3.3-8.7)	1.56 (-8.8-7.7)	0.135	0.575	0.290
<b>Kolesterol (mg)</b>					
Çalışma başlangıcı	219.6 (128.4-364.1)	201.6 (159.6-391.7)			
Çalışma sonu	187.2 (95.3-279.0)	217.8 (112.6-381.9)			
Değişim	-32.35 (-139.4-27.1)	16.2 (-56.7-112.8)	0.263	0.484	0.170

PSta: Bitkisel stanol esterleri içeren yoğurdu tüketen grup, Kntr: Kontrol grubu, DY: Doymuş yağ asidi, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, CHO: Karbonhidrat, % Enerjiye olan yüzdesi

p1, PSta grubu için çalışma başlangıcı ve çalışma sonu Wilcoxon testi sonuçları

p2, Kntr grubu için çalışma başlangıcı ve çalışma sonu Wilcoxon testi sonuçları

p3, PSta ve Kntr gruplarının değişimlerin Mann-Whitney U testi sonuçları

Tablo 3'te bitkisel stanol esterleri alımlarının kan yağları üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Buna göre PSta grubunun serum total kolesterol, LDL kolesterol ve Apo B düzeyleri gerek çalışma öncesine göre, gerekse çalışma sonu Kntr grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Her iki grubun

da serum HDL kolesterol düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamıştır ( $p>0.05$ ). Ayrıca bitkisel stanol esterli yoğurt tüketen gruptaki serum total kolesterol/HDL kolesterol oranın çalışma başlangıcına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görülmektedir.

**Tablo 3.** Bitki stanol esterinin çalışma süresince serum lipit ve lipoprotein düzeylerine etkisi

Parametreler	PSta	Kntr	p1	p2	p3
	Ortanca (en az-en fazla)	Ortanca (en az-en fazla)			
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	264.6 (240-287)	249.5 (226-283)			
Çalışma sonu	224.9 (210-241)	247.875 (220-283)			
Değişim	-39.75 (-60- -26)	-1.625 (-11-7)	0.012*	0.499	0.001*
<b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	53.8 (27-79)	53.6 (43-65)			
Çalışma sonu	50.6 (27-81)	53.6 (43-66)			
Değişim	-3.1 (-10-4)	0 (-6-6)	0.128	0.944	0.279
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	167.1 (86-466)	151.0 (62-358)			
Çalışma sonu	145.5 (75-359)	151.8 (52-335)			
Değişim	-21.6 (-107-26)	0.8 (-48-58)	0.233	0.944	0.442
<b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	177.5 (145-201)	174.1 (150-201)			
Çalışma sonu	152.5 (135-173)	172.1 (144-203)			
Değişim	-25 (-50-1)	-2 (-10-9)	0.017*	0.400	0.003*
<b>Apo A1 (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	162.3 (140-196)	162.1 (125-183)			
Çalışma sonu	151.6 (117-197)	161.4 (135-178)			
Değişim	-10.6 (-43-6)	-0.75 (-15-10)	0.116	0.888	0.195
<b>Apo B (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	133.5 (117-142)	134.1 (117-147)			
Çalışma sonu	115.4 (111-127)	132.5 (113-158)			
Değişim	-18.1 (-38-8)	-1.6 (-15-21)	0.017*	0.483	0.010*
<b>Total kolesterol/ HDL oranı</b>					
Çalışma başlangıcı	5.27 (3.46-8.89)	4.73 (3.48-5.95)			
Çalışma sonu	4.80 (2.98-7.93)	4.75 (3.53-6.21)			
Değişim	-0.47 (-1.1-0.17)	-0.02 (-0.69-0.74)	0.025*	0.674	0.105

PSta: Bitkisel stanol esteri içeren yoğurdu tüketen grup, Kntr: Kontrol grubu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Apo A1: Apolipoprotein A1, Apo B: Apolipoprotein B

p1, PSta grubu için çalışma başlangıcı ve çalışma sonu Wilcoxon testi sonuçları

p2, Kntr grubu için çalışma başlangıcı ve çalışma sonu Wilcoxon testi sonuçları

p3, PSta ve Kntr gruplarının değişimlerin Mann-Whitney U testi sonuçları

Tablo 4'te serum LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerindeki azalmanın serum antioksidan kapasite ve oksidatif göstergelerde yaptığı değişiklik

gösterilmiştir. Buna göre çalışma sonunda PSta grubundaki bireylerin total antioksidan kapasitelerinde istatistiksel düzeyde anlamlı

olmayan, ancak hafif bir artış olduğu görülmektedir ( $p>0.05$ ). Bununla beraber bu kişilerin oksidatif stres göstergelerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan,

hafif azalmalar söz konusudur ( $p>0.05$ ). Benzer azalmalar Kntr grubunda da gerçekleştiği için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Bitkisel stanol kullanımının çalışma süresince serum antioksidan kapasite ve oksidatif stres göstergelerine etkisi

Antioksidan kapasite ve oksidatif stres göstergeleri	PSta	Kntr	p1	p2	p3
	Ortanca (en az-en fazla)	Ortanca (en az-en fazla)			
<b>TAC (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>					
Çalışma başlangıcı	340.2 (309.1-364.2)	316.87 (241.75-375.84)			
Çalışma sonu	338.2 (300.5-363.0)	300.29 (123.25-433.32)			
Değişim	-2.1 (-14.11-12.98)	-16.58 (-140.84-72.89)	0.575	0.674	0.529
<b>Ox-LDL (pg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	66.0 (32.56-95.21)	54.95 (32.00-67.40)			
Çalışma sonu	54.9 (27.1-74.1)	46.30 (32.46-65.42)			
Değişim	-11.1 (-30.09-8.54)	-8.66 (-23.21-5.64)	0.069	0.069	0.674
<b>8-prostaglandin <math>F_{2a}</math> (pg/mL)</b>					
Çalışma başlangıcı	59.62 (33.45-110.65)	70.68 (45.55-91.15)			
Çalışma sonu	63.78 (28.3-92.25)	73.21 (53.65-103.50)			
Değişim	4.16 (-20.15-27.15)	2.54 (-31.95-39.25)	0.575	0.779	0.916
<b>CRP (mg/dL)</b>					
Çalışma başlangıcı	0.42 (0.32-0.57)	0.38 (0.17-0.95)			
Çalışma sonu	0.38 (0.18-0.67)	0.55 (0.13-2.15)			
Değişim	-0.03 (-0.35-0.14)	0.17 (-0.06-1.20)	0.588	0.237	0.427

PSta: Bitkisel stanol esteri içeren yoğurdu tüketen grup, Kntr: Kontrol grubu, TAC: Total Antioksidan kapasite, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein

p1, PSta grubu için çalışma başlangıcı ve çalışma sonu Wilcoxon testi sonuçları

p2, Kntr grubu için çalışma başlangıcı ve çalışma sonu Wilcoxon testi sonuçları

p3, PSta ve Kntr gruplarının değişimlerin Mann-Whitney U testi sonuçları

## TARTIŞMA

Araştırmanın en önemli sonucu, hafif-orta düzey hiperlipidemi tanısı almış bireylerin, 1.9 g/gün bitkisel stanol esteri içeren yoğurt tüketimlerinin, beslenme ve yaşam tarzlarından değişiklik yapmadan, önemli düzeyde total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığıdır. Öte yandan gerek total antioksidan kapasite gerekse oksidatif stres göstergelerinde istatistiksel açıdan önemli değişiklikler olmamıştır.

Bitkisel sterol ve stanollerin serum antioksidan kapasite üzerinde yaptığı etkiler hala tartışma konusudur. Bu tartışmanın ana konusu, bitkisel sterol ve stanollerin özellikle diyetle alınan yağda çözünen vitaminler ve karotenoidler gibi antioksidan aktivitesi yüksek, eksikliğinde kanser, kardiyovasküler

hastalıklar ve makular dejenerasyon gibi çeşitli kronik hastalıklara neden olduğu prospektif çalışmalarca gösterilmiş olan besin öğelerinin emilimini azaltarak, yukarıda bahsedilen durumlara neden olabileceği bilgisidir (12,17-19). Bu bilginin doğruluğu Katan ve arkadaşları (20) tarafından 2003 yılında yayımlanan ve 18 araştırmanın sonuçları ile yaptıkları meta analizde araştırılmıştır. Bu meta analizde, değerlendirmeye günde 1.5 g ve üzeri dozlarda fitosterol tüketilmiş çalışmalar alınmış ve ham sonuç olarak  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten, likopen ve  $\alpha$ -tokoferolün serum düzeylerinde sırası ile %19.9, %8.7, %7.3 ve %5.9'lük azalma gerçekleştiği saptanmıştır. Bu düşüşe serum total kolesterol düzeyindeki azalma düzeltme olarak eklendiğinde ise sırası ile %12.1, %0.3, %0.1 ve

%2.1 olarak gerçekleşmiştir. Katan ve arkadaşlarının (20) çalışmasında özellikle  $\beta$ -karotendeki düşüşün diyetle eklenecek  $\beta$ -karoten kaynakları ile telafi edilmesi önerilmektedir. Öte yandan 2017 yılında yayımlanan ve 41 araştırmanın sonuçları ile yapılan başka bir meta analizde, tüketilen bitkisel sterol veya stanol düzeyi ortalama 2.5 g/gün olarak belirlenmiş ve dozun artışına bağlı olarak gerek ham veri ile gerekse serum total kolesterol düzeltmesi yapılmış serum karotenoid düzeyindeki düşüşün daha yüksek olduğu belirlenmiştir (12). Serum karotenoid düzeylerindeki azalmaların sonuçları, çalışmalara total antioksidan kapasitede değişim gerçekleşmemesi olarak yansımıştır. Banus ve arkadaşları (21) 3 ay boyunca sağlıklı bir diyetle ek olarak 2 g/gün bitkisel sterol içeren düşük yağlı süt tüketiminin, serum total antioksidan kapasitede bir değişiklik yapmadan total ve LDL kolesterolü istatistiksel olarak önemli düzeyde düşürdüğünü saptamıştır. Buna benzer olarak metabolik sendromlu hastalarda 4 g/gün bitkisel sterol içeren yoğurdun 2 ay süre ile tüketiminin serum total antioksidan kapasiteyi değiştirmedeği belirlenmiştir (22). Mevcut çalışmada da PSta grubundaki kişilerin total antioksidan kapasitelerinde bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Öte yandan bitkisel sterol veya stanol içeren ürünlere yağda eriyen ikincil bir antioksidanın eklenmesinin serum total antioksidan kapasitesinin geliştirilmesine yardımcı olabileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan böyle bir çalışmada, bitkisel sterol ile zenginleştirilmiş keten tohumu yağına ek olarak E vitamini eklenmesinin antioksidan durumu hafif düzeyde geliştirdiği rapor edilmiştir (23).

Okside LDL (oxLDL), LDL kolesterolün oksidatif stres sonucu oksitlenmesi ile oluşan ve başta monosit ve makrofajlar olmak üzere genel oksidatif stresi arttıran ve koroner arter hastalık gelişiminin de önemli bir göstergesi olarak kabul edilen bir oksidandır (24). Serum LDL kolesterol düzeyindeki azalmanın LDL oksidasyonunu ve buna bağlı olarak oxLDL oluşumunu da azaltacağı ön görülmektedir. Bertalomi ve arkadaşları (25) kolesterol emilimini azaltıcı bir çeşit ilaç olan ezetimibe ile 2.1 g bitkisel sterol

esteri içeren çikolatanın oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmalarında, hem ezetimibe hem de bitkisel sterol esterlerinin oxLDL oluşumunu sırası ile %21.1 ve %20.0 düzeyinde azalttığını belirlemiştir. Buna benzer olarak Sola ve arkadaşları (26), kakao, fındık, çözümlü lif ve bitkisel sterol içeren bir ürünün de oxLDL oluşumunu %6.0 civarında azalttığını belirlemiştir. Mevcut çalışmada da literatürle uyumlu olarak, bitkisel stanol esterleri içeren yoğurt tüketen bireylerin oxLDL düzeyinde %14.8 azalma gerçekleşmiştir. Öte yandan kontrol grubunun da oxLDL düzeylerinde azalma olmuştur.

8-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  dokudaki fosfolipitlerin oksijen radikalleri ile oksidasyonu sonucu oluşan ve oksidatif stresin bir göstergesi olan bir eikosanoiddir. Serum 8 prostaglandin  $F_{2\alpha}$  düzeyinin sigara kullanımına bağlı olarak değiştiği bilinmektedir (27). Bitkisel sterol ve stanollerin alımı ile 8-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  düzeyindeki değişimlerin karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Mannarino ve arkadaşları (28), hafif orta düzeyde hiperkolesterolemi tanılı bireylerde, bitkisel sterol alımının serum yağları ve oksidatif stres göstergeleri üzerindeki etkilerini karşılaştırdığı çalışmasının sonucunda, 6 hafta süresince günde 1.6 g bitkisel sterol içeren süt ürünü tüketiminin serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmalar gerçekleşmesine karşılık 8-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  düzeyinin değişmediğini belirlemiştir. Bu çalışmada bitkisel sterol tüketen kişilerin 8-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  düzeylerinde çok az bir azalma gerçekleşmiş olsa da bunun istatistiksel bir önemi bulunmamıştır. Mevcut çalışmada da gerek PSta grubundaki bireylerin gerekse Kntr grubundaki bireylerin serum 8-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  düzeylerinde çok az bir artış gerçekleşmiş olsa da bunun istatistiksel bir anlamı bulunmamıştır.

Birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık ile pozitif korelasyonu olan CRP, vücuttaki inflamasyonun en genel göstergelerinden birisidir. Bitkisel sterol/stanol alımının serum CRP düzeyini düşürdüğü çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Devaraj ve arkadaşları (29) günde ikişer defa 1 g bitkisel sterol içeren düşük enerjili portakal suyu tüketiminin serum CRP

düzeğini %12.0 oranında düşürdüğünü göstermiştir. Micallef ve arkadaşları (30), ise günde 2 g bitkisel sterolü balık yağı ile birlikte tüketmenin serum CRP düzeyini %39.0 azalttığını belirlemiştir. Öte yandan fitosterol alımının serum CRP düzeyleri üzerindeki etkisini inceleyen, 20 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analiz ise bitkisel sterol veya stanol alımının serum CRP düzeyinin değıştirmediği belirlenmiştir (31). Bu araştırmada ise bitkisel stanol esteri içeren yoğurt tüketen bireylerin serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma olduğu (%9.5), öte yandan kontrol ürününü tüketen kişilerde ise herhangi bir azalmanın olmadığı, aksine serum CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı görülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma ile hafif-orta düzeyde hiperkolesterolemisi olan kişilerin 4 hafta süresince düzenli bitkisel stanol tüketmelerinin serum total ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığı, ancak bu azalmanın serum antioksidan kapasite ve oksidatif stres göstergeleri üzerine istatistiksel açıdan önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Öte yandan bunun altında yatan nedenlerin belirlenebilmesi için, daha büyük örnekleme ve daha fazla göstergenin incelendiğı, metabolik süreçleri gösterecek randomize kontrollü çalışmalara gereksinme vardır.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
2. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
3. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232(2):346-60.
4. Calpe-Berdiel L, Escola-Gil JC, Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis* 2009;203(1):18-31.
5. Chan YM, Varady KA, Lin Y, Trautwein E, Mensink RP, Plat J, et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev* 2006;64(9):385-402.
6. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(7):1058-72.
7. Stocker R, Keane JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84(4):1381-478.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
9. Buyuktuncer Z, Fisunoglu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis* 2013;12:91.
10. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005;135(10):2291-4.
11. Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, Miettinen TA. The effect of a very high daily plant stanol ester intake on serum lipids, carotenoids, and fat-soluble vitamins. *Clin Nutr* 2010;29(1):112-8.
12. Baumgartner S, Ras RT, Trautwein EA, Mensink RP, Plat J. Plasma fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations after plant sterol and plant stanol consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr* 2017;56(3):909-23.
13. De Jong A, Plat J, Bast A, Godschalk RW, Basu S, Mensink RP. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(2):263-73.
14. Franzoni F, Quinones-Galvan A, Regoli F, Ferrannini E, Galetta F. A comparative study of the in vitro antioxidant activity of statins. *Int J Cardiol* 2003;90(2-3):317-21.
15. Murrow JR, Sher S, Ali S, Uphoff I, Patel R, Porkert M,



- et al. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin. *J Clin Lipidol* 2012;6(1):42-9.
16. Yilmaz MI, Baykal Y, Kilic M, Sonmez A, Bulucu F, Aydin A, et al. Effects of statins on oxidative stress. *Biol Trace Elem Res* 2004;98(2):119-27.
  17. Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen EH, Ros MM, et al. Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):454-64.
  18. Morris DL, Kritchevsky SB, Davis CE. Serum carotenoids and coronary heart disease. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. *JAMA* 1994;272(18):1439-41.
  19. Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and age-related macular degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(12):1415-24.
  20. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):965-78.
  21. Banuls C, Martinez-Triguero ML, Lopez-Ruiz A, Morillas C, Lacomba R, Victor VM, et al. Evaluation of cardiovascular risk and oxidative stress parameters in hypercholesterolemic subjects on a standard healthy diet including low-fat milk enriched with plant sterols. *J Nutr Biochem* 2010;21(9):881-6.
  22. Sialvera TE, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokefalou M, Micha R, et al. Phytosterol supplementation does not affect plasma antioxidant capacity in patients with metabolic syndrome. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64(1):21-7.
  23. Deng Q, Yu X, Xu J, Liu C, Huang F, Huang Q, et al. Effect of flaxseed oil fortified with vitamin E and phytosterols on antioxidant defense capacities and lipids profile in rats. *J Food Sci* 2012;77(6):135-40.
  24. Levitan I, Volkov S, Subbiah PV. Oxidized LDL: Diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid Redox Sign* 2010;13(1):39-75.
  25. Bertolami A, Botelho PB, Macedo LF, Abdalla DS, Faludi AA, Galasso M, et al. Effect of plant sterols compared with ezetimibe on oxidative stress in patients treated with statins. *J Funct Foods* 2014;10:178-86.
  26. Sola R, Valls RM, Godas G, Perez-Busquets G, Ribalta J, Girona J, et al. Cocoa, hazelnuts, sterols and soluble fiber cream reduces lipids and inflammation biomarkers in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012;7(2):e31103.
  27. Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow JD, Norkus EP, Traber MG, et al. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F2-isoprostanes in plasma of smokers. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2002;11(1):7-13.
  28. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, Lupattelli G, Siepi D, Mezzetti A, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(2):84-90.
  29. Devaraj S, Autret BC, Jialal I. Reduced-calorie orange juice beverage with plant sterols lowers C-reactive protein concentrations and improves the lipid profile in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):756-61.
  30. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2009;204(2):476-82.
  31. Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, Mangili LC, Trautwein EA, Santos RD. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;248:76-83.