

BÖLÜM 3

**PROBİYOTİKLERİN HİPOKOLESTEROLEMİK
POTANSİYELİ**

Dr. Öğr. Üyesi Emine DİNÇER¹

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sivas, Türkiye. edincer@cumhuriyet.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-6361-4419

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) insan hayatı için ciddi tehdit olarak görülmekte olup küresel olarak ölümcül olan hastalıklar arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar her yıl dünya genelindeki ölümlerin yaklaşık %29'unun KVH kökenli olduğunu göstermektedir. KVH nedeni ile 2004 yılında 17.1 milyon civarında insanın yaşamını yitirdiği, 2005 yılından bu yana oranın % 12,5 artış gösterdiği, 2013 yılında dünya çapında üçüncü ölüm kaynağı olduğu ve 2015 yılında yaklaşık 17,9 milyon kişinin ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2030 yılına kadar bu sayının küresel çapta 23.6 milyon insana ulaşabileceğini öngörmektedir. Bu nedenle KVH dünya çapında bir problem olmakta ve bu hastalıkların ortaya çıkışı ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olan tüm sistemler insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Genetik, yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemez etkenlerin dışında, yüksek tansiyon, diyabet, obezite ve yüksek kolesterol, kardiyovasküler hastalıklara yol açan ana faktörler olarak kabul edilmektedir (Gürsoy vd., 2011; Öngün Yılmaz, 2018; Wang vd., 2018; Hassan vd., 2019).

Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışındaki temel etkenlerden hiperkolesterolemi gibi sistemik bozukluklar değiştirilebilir olması yönüyle, birinci basamak sağlık hizmetlerinde takip edilmektedir. Serum kolesterol düzeyleri ve KVH arasındaki ilişki, yapılan epidemiyolojik araştırmalar neticesinde doğrulanmış olup, bu hastalıkların ortaya çıkışında hiperkolesterolemi ve dislipideminin ciddi rol oynadığı bilinmektedir. Yüksek kolesterolü olan yani

hiperkolesterolemik bireylerde kalp krizi riskinin normal kan lipit profiline sahip bireylere oranla 3 kat daha yüksek olduğu, ayrıca koroner kalp hastalığının ana nedeninin hiperkolesterolemi olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (Ooi ve Liong, 2010; Kumar vd., 2012; Yoo ve Kim, 2016; Hassan vd., 2019).

Günümüzde, kolesterol seviyesini etkili bir biçimde azaltan farmakolojik ajanlar mevcuttur. Ancak maliyet ve yan etkiler gibi çeşitli dezavantajları bulunması nedeni ile mümkünse ilaç tedavisine gerek duymaksızın; beslenme yönetimi, davranış değişikliği ve düzenli egzersiz yapma gibi alternatif yöntemlerle kan kolesterol seviyesinin düşürülmesi ideal olarak görülmektedir. Özellikle sağlıklı beslenme tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Hiperkolesterolemi ve dolayısıyla KVH önlenmesi için; tüketilen doymuş yağ asitlerini ve kolesterol miktarını azaltan, ağırlık kaybına yol açan diyetlerin uygulanması önerilmektedir. Teorik olarak değerlendirildiğinde bu tip diyetlerin kan kolesterolünü azaltmak için etkili bir araç sunduğuna şüphe olmamasına rağmen, pratikte bu diyetlerin tüketiciler tarafından uzun vadede sürdürülebilirliğinin düşük olması nedeniyle, tedavide diyet stratejilerinin etkinliği kısıtlı kalabilmektedir (Pereira ve Gibson 2002; Kumar vd., 2012; Yoo ve Kim, 2016; Öngün Yılmaz 2018). Bu bağlamda serum kolesterol seviyesini düşürmek için, probiyotik tüketimi gibi alternatif doğal terapötik müdahalelere karşı olan ilgi her geçen gün artış göstermektedir (Yoo ve Kim, 2016; Bhat ve Bajaj, 2019).

Yeterli miktarda tüketildiği zaman konak canlıının sağlığı üzerine olumlu etkiler yapan canlı mikroorganizmalar şeklinde tanımlanan probiyotikler gerçekte çok eski tarihlerden itibaren insan diyetinin bir parçası olmakla birlikte 20. yüzyılda popüler hale gelmiştir. Probiyotikler bugün, başta bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu aracılığı ile insan sağlığı üzerine olası faydaları nedeniyle fonksiyonel gıda ürünleri ve diyet takviyeleri şekline tüketilmektedir (Hill vd., 2014; Puebla-Barragan ve Reid, 2019).

1. KOLESTEROL METABOLİZMASI

1.1. Kolesterolün Yapısı ve Vücutta Taşınması

İnsanlarda safra asitleri, çeşitli steroid hormonlar ve D vitamininin öncüsü olan, aynı zamanda hücre zarının ve lipoproteinlerin yapısına katılan kolesterol molekülü, spesifik halka yapısına sahip bir zoosteroldur. Kolesterol vücuda iki ayrı kaynaktan gelmekte, hem *de novo* olarak başta karaciğer olmak üzere neredeyse tüm dokularda sentezlenmekte hem de diyetle dışardan alınmaktadır. Safranin ana bileşenlerinden biri olan bu molekül diğer lipitlerden farklı olarak enerji üretimi amacıyla karbondioksit ve suya kadar ayrıştırılamamakta, bir diğer ifade ile kolesterol molekülünün sterol halkası parçalanamamakta ve bu nedenle kolesterol vücuttan ya safra asitlerine dönüştürülerek ya da safra içerisine direkt salgılanarak uzaklaştırılmaktadır. Kolesterol yıkımının büyük bir kısmı safra asidi senteziyle olmaktadır. Yetişkin sağlıklı bir insanın kanında 130-200 mg/dL (ortalama olarak 165 mg/dL) toplam plazma kolesterolü bulunmakta ve kolesterol dengesinin sağlanmasında karaciğer merkezi

rol oynamaktadır. Vücudun kolesterol düzeyi her iki kaynaktan da etkilenmekte, ayrıca besinlerle alınan kolesterol miktarı arttığında vücudun kolesterol üretimi azalmaktadır (Tok ve Aslım, 2007; Chen 2011; Gürsoy vd., 2011; Kumar vd., 2012; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Diyetle alınan ya da de novo sentezlenen serbest ve/veya ester kolesterol vücutta plazma lipoproteinleri olarak adlandırılan kompleks moleküller ile taşınmaktadır. Besinler aracılığı ile alınan kolesterolün ince bağırsaktan karaciğere taşınmasında görev alan lipoprotein çeşidi şilomikron olarak adlandırılmaktadır. Şilomikronlar; kolesterol, yağ asitleri ve trigliseridlerin birlikte bir protein tabakasıyla kaplanması sonucu oluşan, en düşük yoğunluklu ve en büyük olan lipoprotein çeşididir. Şilomikronlar dışında kolesterolün vücuttaki dolaşımında önemli rol oynayan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak adlandırılan lipoprotein çeşitleri de mevcuttur. Bunlar arasında trigliseritler açısından zengin olan VLDL, kolesterolün karaciğer kolesterol havuzundan alınarak, vücudun (safra metabolizması hariç) gereksinimlerinde kullanılmak üzere taşınmasında rol oynamaktadır. Lipoprotein lipaz enzimleri vasıtasıyla VLDL moleküllerindeki kolesterol ve trigliseritlerin birbirinden ayrılması sonucu ortaya çıkan LDL molekülü ise yüksek miktarda kolesterolü korumakta ve dokuların bu kolesterolü kullanmasına olanak sağlamaktadır. Vücutta LDL seviyelerindeki artış belli bir sınırın üzerine geçtiği zaman, dokulara taşınan kolesterol miktarı fazlalığından dolayı, LDL kolesterol, arter ve diğer kan damarlarının

duvarlarında kolesterol birikmesine aracılık edebilmekte ve bu nedenle konuşma dilinde kötü kolesterol olarak tabir edilmektedir. Çok az miktarda trigliserit ve kolesterol içeren HDL ise, LDL molekülünün tam tersine, kolesterol metabolize edici hücrelerin kullanamayacağı fazla kolesterolü toplayarak karaciğere taşımakta ve bu nedenle konuşma dilinde iyi kolesterol olarak tabir edilmektedir (Walker 1994; Gürsoy vd., 2011; Kumar vd., 2012). Cinsiyet, yaş, mevcut hastalıklar gibi faktörlere bağlı olarak kılavuz değerler arasında farklılıklar olmakla birlikte, yetişkin sağlıklı bir bireyde serum lipit profilinde LDL kolesterolün 130 mg/dL değerinden düşük olması kabul edilebilir olup, 100 mg/dL değerinden düşük olması idealdir. HDL kolesterol için ideal değer aralığı ise 40-60 mg/dL olarak verilmektedir. Kolesterol metabolizması üzerine yapılan araştırmalar toplam plazma kolesterol, trigliserit (TG), LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin yanı sıra toplam kolesterol/HDL oranı gibi kritik öneme sahip değerlerin de hiperkolesterolemi seviyesini karakterize ettiğini göstermektedir (Öngün Yılmaz 2018; Hassan vd., 2019; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

1.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kolesterol

Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışını tetikleyen en önemli problemlerden biri olan kolesterol metabolizması bozuklukları üzerine yapılan çalışmalar, bu hastalıkları taşıyan bireylerde görülen lipit profilinin trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin artışı ile karakterize, LDL kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü olduğunu göstermektedir (Yoo ve Kim, 2016). Yapılan

epidemiyolojik alışmalar LDL-kolesterolü KVVH gelişimi için bağımsız bir öngörücü olarak tanımlamaktadır. Hiperkolesterolemi, özellikle LDL yüksekliği ile iskemik kalp hastalıkları ve birçok KVVH için yaygın bir patolojik temel oluşturan dahası günümüzün en önemli hastalıklarından biri olan ateroskleroz (damar sertliği) arasında doğrusal bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Araştırmalar, toplam kolesterol seviyesi ile koroner arter hastalığı kaynaklı ölümler arasında progresif bir ilişki olduğunu, ayrıca LDL kolesteroldeki her 39 mg/dL'lik artışın KVVH riskini yaklaşık %40 oranında yükselttiğini göstermiştir. Aynı zamanda HDL kolesterol düşüklüğünün de en az yüksek LDL kolesterol kadar önemli bir KVVH risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. alışmalar HDL kolesterolün de bağımsız bir KVVH risk faktörü olduğunu ve kanda sadece 10 mg/L HDL kolesterol artışının % 2–3 oranında risk azalmasına yol açabileceğini göstermiştir (Tokgözoğlu, 2017; Öngün Yılmaz, 2018; Bhat ve Bajaj, 2019; Hassan vd., 2019; Kızılırmak vd., 2020). KVVH için temel faktörlerden biri olan hiperkolesterolemi, genetik ve yaş gibi faktörlerin aksine değiştirilebilir olması yönüyle, özellikle KVVH riski olan bireylerde hastalıkların önlenmesi için birinci basamak sağlık hizmetlerinde takip edilmektedir. LDL kolesterolde %10-15 oranında düşüşün koroner arter hastalık insidansında %25-30 azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 40 yaşındaki erkeklerde serum kolesterolünde %10'luk azalmanın, 5 yıl içinde kalp hastalıkları insidansını % 50'ye kadar azaltabileceğini belirtmiştir. KVVH riski olan bireylerde LDL kolesterolün 100 mg/dL değerinden, riski çok yüksek

olan bireylerde ise 70 mg/dL değerinden düşük olması istenmektedir (Öngün Yılmaz, 2018; Bhat ve Bajaj, 2019; Kızılırmak vd., 2020).

1.3. Kolesterol Değerlerinin Kontrol Altına Alınması

Sağlık hizmetleri, bireylerde serum lipit profillerinin kılavuz değer aralıklarında olması için birinci basamakta beslenmemin düzenlenmesi, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite gibi tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinin önemine vurgu yapmaktadır. Hastanın durumunun bağlı olarak ilaç tedavisi, tedavi edici yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte ya da sonrasında başlatılabilmektedir (Öngün Yılmaz, 2018).

Günümüzde statinler, fibratlar veya niasin gibi hiperkolesterolemiyi tedavi eden çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. Her ne kadar tedavi sonrasında istenilen hedef değerlere ulaşılan hasta sayısı oranının genel olarak aşırı yüksek olmadığı bilinmekte ise de, mevcut şartlarda hiperkolesteroleminin standart tedavisi statin grubu ilaçlarla gerçekleştirilmektedir. Verilen oranlarlar değişmekle birlikte araştırmalar, statin tedavisinde LDL kolesterolde istenilen düzeylere ulaşma oranının % 53'lerde olduğu göstermektedir. Aynı zamanda araştırmalar, hastaların %10-20'sinin bu ilaçları tolere edemediğini de vurgulamaktadır. Bu nedenle gerek hastalarda etkin olabilecek yeni ilaç arayışları gerekse alternatif tedavi yöntemleri üzerine yapılan çalışmalar günümüzde hız kesmeden devam etmektedir (Öngün Yılmaz, 2018; Kızılırmak vd., 2020; Romero-Luna vd., 2021).

İlaç ücretleri ve mevcut ilaçların yan etkileri dikkate alındığında tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerine yönelim kaçınılmaz olarak artmaktadır. Bununla birlikte bu tip değişikliklerin yapılması, özellikle doymuş yağ asidi oranı azaltılmış etkili diyetlerin uygulanması uzun ve zahmetli bir süreçtir. Hastalar çoğu zaman bu değişikliklere uyum sağlamakta zorlanmakta ve daha zahmetsiz, uygulanabilir alternatif yöntem arayışına girmektedir. Bu aşamada, modern dünya insanının beslenmesinde kendine yer bulan probiyotikler, kolesterol metabolizması üzerine etkileri yönüyle de gündeme gelmektedir (Pereira ve Gibson, 2002; Kumar vd., 2012; Alp ve Ertürkmen, 2017).

2. PROBİYOTİKLER

2.1. Probiyotiklerin Kolesterol Metabolizması Üzerine Etkileri

Potansiyel probiyotik mikroorganizmaların kolesterol düşürücü bir diğer ifade ile hipokolesterolemik etkileri üzerine yapılan çalışmalar özellikle son 20 yılda hız kazanmıştır. Bununla birlikte, probiyotik mikroorganizmaların kan lipit profili üzerinde etkili olabileceği fikri gerçekte bundan 50 yıl öncesine dayanmaktadır. Konu ile ilgili bilinen ilk çalışmalar, 1963 yılında Shaper ve arkadaşları, daha sonrasında ise 1974 yılında Mann tarafından Samburu ve Maasai kabilelerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu araştırmalarda vahşi tip *Lactobacillus* straini ile fermente edilmiş süt tüketiminin çok yüksek olduğu bireylerde kolesterol seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir. Bu tarihten itibaren, çeşitli Laktobasil ve Bifidobakteri türlerinin potansiyel hipokolesterolemik etkileri ile ilgili hem *in vitro* hem de *in vivo* araştırmalar yapılmakta; ancak çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermekte ve çalışmalar sonucu elde edilen bulgulardan ortak bir

sonuca varılamamaktadır (Pereira ve Gibson, 2002; Gürsoy vd., 2011; Hassan vd., 2019).

İnsan ve hayvan modelleri kullanılarak yapılan birçok çalışma, farklı kaynaklardan izole edilen LAB ve Bifidobakteri straininin serum kolesterol seviyelerinde önemli ölçüde değişikliğe yol açtığını ve KVH riskini azaltmada etkili olduklarını ortaya koymuş olmasına rağmen, test edilen mikroorganizmalardan sonuç alamadığını bildiren çalışma sayısı da göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Bu nedenle de, probiyotiklerin kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri konusunda bilim camiasında görüş ayrılıkları bulunmakta ve farmakolojik olmayan alternatif tedavi yöntemi olarak kullanımı tartışmalara yol açmaktadır (Pereira ve Gibson, 2002; Ooi ve Liong, 2010; Wang vd., 2018; Bhat ve Bajaj, 2019).

Probiyotik mikroorganizmaların kolesterol metabolizması üzerine etkilerine dair verilerin artışı eşliğinde yapılan değerlendirmeler, gerek *in vitro* gerekse *in vivo* çalışmalarda sonuç birliği elde edilememesinin pek çok sebebi olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar elde edilen çelişkili sonuçların en azından bir kısmının deney tasarımları ile ilgili olabileceğini öne sürmektedir. Etkinliği istatistiksel olarak kabul edilebilir düzeyde olan bir mikroorganizmanın aynı çalışma içerisinde bireyler üzerindeki etkisini değişken olması durumundan yola çıkarak, kişinin bireysel özelliklerinin önemi vurgulanmaktadır. Bu bağlamda özellikle, kolesterol seviyelerindeki değişimin yalnızca kullanılan mikroorganizma ve mikroorganizmanın intestinal sistemdeki miktarı gibi faktörlerden etkilenmediği, ürünü tüketen kişinin başlangıç serum

kolesterol düzeyi, yaşı, beslenme alışkanlıkları hatta ırkı gibi pek çok kişisel özelliğinin de söz konusu mikroorganizmaların kolesterol düşürücü aktivitesini etkilediği gerçeği üzerinde durulmaktadır. (Pereira ve Gibson, 2002; Ooi ve Liong, 2010; Wang vd., 2018).

2.2. Yapılan Çalışmalar

Gerek ticarileştirilmiş probiyotiklerin, gerekse çeşitli kaynaklardan izole edilmiş potansiyel probiyotiklerin hipokolesterolemik etkilerini belirlemek için çeşitli hayvan modelleri kullanılarak gerçekleştirilmiş pek çok çalışma literatürde yer almaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan hayvan modeli, uygulanan probiyotik dozu, uygulama yöntemi ve süresi gibi pek çok parametre çalışmaya göre değişiklik göstermektedir. Literatürde bulunan çalışmalardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Thakkar vd., (2020) iki probiyotik *Lactobacillus fermentum* suşunun, (PD2 ve PH5) hiperkolesterolemi tedavisinde terapötik ajan olarak kullanımını değerlendirmiştir. Hiperlipidemik wistar ratları üzerinde gerçekleştirilen çalışma sonucunda araştırmacılar, suşlardan bir tanesinin (PH5) serum kolesterol (%67.21), trigliserit (%66.21) ve LDL kolesterol düzeyini (%63.25) azaltarak serum lipid profilini önemli ölçüde etkilediğini bildirmişlerdir.

Pediococcus, Lactobacillus ve Bifidobacteria içeren bir probiyotik kompleks ürününün kolesterol metabolizması üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için tasarlanan başka bir çalışmada, araştırmacılar düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç farklı dozda probiyotik uygulaması gerçekleştirmiş ve sonuçta düşük dozda dahi olsa probiyotik

takviyesinin HDL kolesterolü artırırken LDL kolesterolü anlamlı düzeyde düşürdüğünü bildirmişlerdir (Tsai vd., 2016).

Kim vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada ise 3 Bifidobacterium (*B. longum*, *B. lactis* ve *B. breve*) ve 2 Lactobacillus (*L. reuteri* ve *Lactobacillus plantarum*) türüne ait 5 suş ile hazırlanan probiyotik karışımının kolesterol düşürücü etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, sekiz hafta süre ile düşük ($1,65 \cdot 10^9$ kob/kg), orta ($5,5 \cdot 10^9$ kob/kg) ve yüksek ($1,65 \cdot 10^{10}$ kob/kg) dozlarda probiyotik uygulaması simvastatin tedavisi ile karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda probiyotik takviyesi ile beslenen hiperkolesterolemik ratların serum total kolesterol, triaçilgliserol ve LDL kolesterol düzeylerinde önemli azalmalar bulunmuştur. Araştırmacılar hayvanların HDL kolesterol seviyesinde artış gözlemlediklerini ve histopatolojik analizler sonucunda probiyotik tüketiminin lipid birikimini önemli ölçüde azalttığını bildirmiş ve elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda hazırlamış oldukları probiyotik karışımının hiperkolesterolemi tedavisinde terapötik ajan olarak kullanılma potansiyelinin bulunduğunu ifade etmiştir.

Bebek dışkısından izole edilmiş, safra asitlerine toleranslı ve BSH aktivitesine sahip *L. plantarum* straininin kolesterol üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada ise; hiperkolesterolemik fareler 14 gün boyunca, günlük $4 \cdot 10^8$ CFU/mL dozda ilgili strain ile beslenmiştir. Çalışma sonucunda kontrole kıyasla hiperkolesterolemik farelerin toplam serum kolesterolünde (% 7) ve trigliseritlerinde (% 10) önemli bir azalma görüldüğü bildirilmiştir (Nguyen vd., 2017).

L. plantarum ve *Bacillus coagulans*'ın hiperkolesterolemik sıçanlarda serum lipid profili ve kolesterol parametreleri üzerine etkilerinin belirlendiği bir diğer çalışmada ise, probiyotik verilen grupların serumlarında trigliserit, total kolesterol, LDL, VLDL ve aterojenik indeks düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, ayrıca serum ALT ve AST, değerlerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Aminlari vd., 2019).

Probiyotik mikroorganizmaların kolesterol metabolizması üzerine etkileri yalnızca deney hayvanları ile araştırılmamakta, insan müdahale çalışmaları da sıklıkla yapılmaktadır. Literatür bazında inceleme yapıldığında probiyotikler ile gerçekleştirilen pek çok klinik çalışmaya ulaşmak mümkündür. Yapılan çalışmalara bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

Wang vd., (2019) *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 suşunun kolesterol parametrelerine etkisini 47 katılımcı üzerinde test etmiştir. Çalışma için hafif hiperglisemisi olan 45 ila 75 yaş aralığında 47 katılımcıya 3 hafta süre ile, günde bir kez, oral yoldan 3×10^{10} CFU/mL probiyotik verilmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, müdahaleden sonra test edilen deneklerin plazma toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada insandan izole edilen *Lactobacillus. acidophilus* L1 suşu ilave edilerek hazırlanmış yoğurdun hiperkolesterolemik bireylerde serum kolesterolü değerleri üzerindeki etkisi iki farklı şekilde tasarlanan çalışma ile araştırılmıştır. Tek kör planlanan birinci

çalışmada, denekler 3 hafta süre ile her gün, günde bir kez, 200 g *L. acidophilus* L1 içeren yoğurt tüketmişlerdir. Süre sonunda deneklerin serum kolesterol değerlerinde anlamlı bir azalma (% 2.4) gözlemlendiği bildirilmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü, çapraz geçişli olarak planlanan ikinci çalışmada ise denekler 4 hafta süre ile her gün, günde bir kez, 200 g *L. acidophilus* L1 içeren yoğurt tüketmişler, ardından iki haftalık bir ara verdikten sonra ikinci kez dört haftalık tüketim sürecini tekrar etmişlerdir. Çalışma sonunda ilk dört haftalık periyodun sonunda serum kolesterol konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma olduğu (% 3.2) ancak ikinci dört haftalık periyot sonunda ilk periyot sonuçlarının değişmediği bildirilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar; serum kolesterol konsantrasyonundaki her %1'lik düşüş, koroner kalp hastalığı riskinde tahmini olarak %2-3 oranında bir azalma ile ilişkili olduğundan, uygun *L. acidophilus* suşu ile hazırlanan yoğurt ürününün düzenli tüketimi ile koroner kalp hastalığı riskini %6 ila %10 oranında azaltılabileceğini öne sürmüşlerdir (Anderson ve Gilliland 1999).

Costabile vd., (2017) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise in vitro analizler ile BSH aktivitesi tespit edilen bir *L. plantarum* suşunun kolesterol düşürme kapasitesi 49 normal veya hafif hiperkolesterolemik yetişkin birey üzerinde değerlendirilmiştir. Randomize, çift kör, paralel ve plasebo kontrollü olarak tasarlanan çalışmada, katılımcılara günde iki kez 2×10^9 CFU dozda probiyotik verilmiş ve 6 haftadan itibaren katılımcıların total kolesterol değerlerinde, 12 hafta sonunda ise LDL kolesterol değerlerinde dikkate değer bir azalma gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda elde

ettikleri veriler ışığında araştırmacılar, söz konusu *L. plantarum* suşunun KVH riskini azaltmak için mevcut tedavilere alternatif veya ek olarak kullanılabilecek, iyi tolere edilen, doğal bir probiyotik olduğunu bildirmişlerdir.

Özellikle yakın dönemlerde probiyotiklerin hipokolesterolemik etkileri araştırılırken probiyotiklerin tek başlarına verildiği çalışmaların yanı sıra, çeşitli prebiyotiklerle ya da diğer nutrasötikler ile birlikte verildiği çalışma sayısında da ciddi bir artış olduğu dikkatleri çekmektedir.

Guerrero-Bonmatty vd. (2021) tarafından 3 *L. plantarum* suşu ve kırmızı mayalı pirinç ile hazırlanan probiyotik ürününün etkinliğini değerlendirmek amacıyla, 39 yetişkin hasta ile 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam kolesterolü 200 mg/dL üzerinde olan ve statin kullanmamış veya intolerans nedeniyle statin tedavisini yakın zamanda bırakmış hastalar dâhil edilmiş olup, 12 hafta süre ile deneklere hazırlanan aktif ürün veya plasebo tüketirilmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar plasebo grubuna kıyasla hazırlanan ürünü tüketen bireylerin toplam kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğunu ve ürünün herhangi bir yan etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada *Bifidobacterium longum* BB536, kırmızı maya pirinci özütü, niasin ve koenzim Q10 içeren bir nutrasötik kombinasyonun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılmıştır. 12 haftalık randomize, paralel, çift kör, plasebo kontrollü olarak tasarlanan çalışmada LDL kolesterol

değerleri 130-200 mg/dL arasında olan düşük KVH riski taşıyan 33 kişi iki gruba ayrılmış ve bir grup plesabo, diğer gruba ise hazırlanan nutrasötik verilmiştir. Araştırmacılar 12 haftanın sonunda nutrasötik kullanan bireylerde total kolesterol (%16.7), LDL kolesterol (%25.7), non-HDL kolesterol (%24) değerlerinin azaldığını, trigliserit ve HDL kolesterol değerlerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir (Ruscia vd., 2019).

Literatür verilerindeki artış ve mevcut görüş ayrılıkları araştırmacıları meta analizlere de yönlendirmiştir. Sınırlı sayıda olmakla birlikte yapılan meta analizlerin sonuçları pozitif yönde olup, çeşitli probiyotiklerin (*L. acidophilus* + *B. lactis*, VSL#3 ve *L. plantarum*) serum kolesterolünde ciddi bir azalmaya yol açtığının göstermekte ve probiyotiklerin kolesterol seviyelerinin kontrolünde dolayısıyla da KVH tedavisinde kullanılma ihtimallerini güçlendirmektedir. Bu bağlamda araştırmacıların bir kısmı, statinler ile karşılaştırmalı çalışmalar yapıldıktan sonra gelecekte probiyotiklerin KVH tedavisinde daha etkin rol oynayabileceğini ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde statinler ile birlikte veya tek başına kullanabileceğini öngörmektedir (Wang vd., 2018; Puebla-Barragan ve Reid, 2019).

2.3. Kolesterol Düşürücü Etki Mekanizmaları

Probiyotik mikroorganizmaların serum kolesterol seviyesinin nasıl düşürdüğüne dair kabul görmüş net bir hipotez olmamakla birlikte, çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmaların başında probiyotiklerde bulunan safra tuzu hidrolaz (BSH) enzimi aracılığıyla safra tuzlarının dekonjugasyonu ve kolesterolün probiyotikler

tarafından asimilasyonu yoluyla kolesterol seviyesinin düşürülmesi gelmektedir. Diğer olası mekanizmalar arasında ise, kolesterolün dekonjuge safra ile birlikte çökeltilmesi, kolesterolün probiyotik mikroorganizmanın hücre duvarlarına veya hücre zarlarına büyüme sırasında dahil edilmesi, kolesterolün koprostanole dönüştürülmesi, hidroksi metil glutaril coA redüktaz üretimi aracılığı ile kolesterolün düşürülmesi, EPS üretimi aracılığı ile kolesterolün düşürülmesi ve prebiyotiklerin varlığında probiyotikler tarafından fermantasyonla kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi aracılığı ile kolesterol giderimi yer almaktadır. Daha az çalışılmış olmakla birlikte, probiyotiklerin hipokolesterolemik etki mekanizmasının aydınlatılması için, probiyotik tüketimi sonrasında kolesterol biyosentezinde yer alan bazı anahtar genlerin regülasyonu, Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) reseptör ekspresyonunu düzenleyen karaciğer X reseptörlerinin (LXR') uyarılması, kolesterol sentezinin hız sınırlama basamağını ve toplam lipit profilini düşürmede yer alan bazı temel genlerin regülasyonunu katalizleyen 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redüktazın inhibisyonu üzerine yapılan çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır (Ooi ve Liong, 2010; Kumar vd., 2012; Alp ve Ertürkmen, 2017; Bhat ve Bajaj, 2019).

2.3.1. BSH Aktivitesi ve Safra Tuzlarının Dekonjugasyonu

Safra asitleri karaciğerde çok basamaklı bir yolla sentezlenen sterollerdir ve kolik asit (KA), kenodeoksikolik asit (KDKA), deoksikolik asit ve litokolik asit olmak üzere 4 farklı formda bulunabilmektedir. İlk sentezlenen kolik asit ve kenodeoksikolik asit birincil safra asitleri olarak isimlendirilmektedir. Safra asitleri

karaciğeri terk etmeden önce glisin veya taurin ile konjuge edilmektedir. Fizyolojik pH'da, neredeyse tamamen iyonize olan ve karışık misellerden lipitleri çözümlenmesini sağlayan amfipatik özellikteki bu konjuge bileşiklerin neredeyse tamamı gastrointestinal kanalda sodyum ve potasyum katyonlarıyla birleşerek safra tuzlarını oluşturmaktadır. Bu bağlamda safra tuzları kolesterolün metabolik son ürünü olup, vücuttan kolesterol atılımının da en önemli yolu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bağırsağa gelen safra asitlerinin ve safra tuzlarının bir kısmı enterohepatik dolaşım adı verilen bir işlemle normal koşullar altında korunmaktadır. Konjuge ve konjuge olmayan safra asitleri tüm bağırsak boyunca pasif difüzyonla ve terminal ileumda aktif taşıma ile emilip, aktif olarak kana verilmektedir. Sonuçta karaciğere geri dönen bileşikler yeniden glisin ve taurinle konjuge edilmekte ve safraya salınmaktadır (Üçok vd., 2010; Kumar vd., 2012). BSH aktivitesine sahip probiyotikler ise, sahip oldukları safra tuzu hidrolaz enzimi aracılığıyla, safra tuzlarını daha az çözümlenir özellikte olan serbest safra asitlerine dönüştürmektedir. Serbest safra tuzları emülsifikasyona ve dolayısıyla bağırsakta lipitlerin emilimine neden olmak için daha az etkilidir. Dahası serbest safra asitleri bağırsak lümeninden daha az miktarlarda emilmekte, dolayısı ile dışkıyla birlikte daha fazla atılmaktadır. Bu durum atılan safra asitlerinin yerine yenisinin sentezi için karaciğerde bulunan kolesterol havuzundan daha fazla kolesterol çekilmesiyle sonuçlanmaktadır. Hayvan ve insan modelleri ile yapılan pek çok çalışma, probiyotiklerin kolesterol düşürme potansiyelinin BSH aktivitesi ile safra tuzlarının dekonjugasyonundan kaynaklandığını

desteklemektedir (Kumar vd., 2012; Alp ve Ertürkmen, 2017; Bhat ve Bajaj, 2019)

2.3.2. Kolesterol Asimilasyonu

Serum kolesterol seviyesinin düşürülmesi ile ilgili olarak öne sürülen ve pek çok araştırmacı tarafından kabul gören mekanizmalardan bir diğeri ise kolesterolün söz konusu mikroorganizmalar tarafından asimilasyonudur. Laktobasiller (Gilliland vd., 1985) ve Bifidobakteriler (Tahri vd., 1995) ile yapılan in vitro deneyler, bazı suşların safra asitleri varlığında kolesterolü asimile etme kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir. Asimilasyon yoluyla kolesterol giderimi mekanizmasının aydınlatılması için yapılan çalışmalar arttıkça, kolesterol asimilasyon yeteneğinin straine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği, bunun yanı sıra kolesterol asimilasyon yeteneği ile safra tuzlarının varlığı ve konsantrasyonu arasındaki ilişki ile ilgili olarak da kesin bir şey söylemenin mevcut bilgiler ışığında mümkün olmadığı görülmüştür. Probiyotik mikroorganizmaların kolesterol asimilasyonu yeteneğine dair yapılan in vitro ve in vivo çalışmaların sonuçları, çalışmalarda kullanılan strainlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. (Pereira ve Gibson 2002; Ooi ve Liong, 2010; Gürsoy vd., 2011).

2.3.3. Diğer Mekanizmalar

Probiyotik mikroorganizmaların kolesterol seviyesinin nasıl düşürdüğüne dair yapılan çalışmaların sayısı arttıkça, araştırmacılar tarafından farklı mekanizmalar aracılığı ile kolesterol giderimi üzerine BSH aktivitesi ve kolesterol asimilasyonu haricinde çeşitli hipotezler

ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalar, büyüme ortamına ilave edilen kolesterolün probiyotik mikroorganizmaların hücre duvarı ya da hücre zar yapısına dâhil edilebildiğini ortaya çıkarmıştır (Usman ve Hosono 1999; Kimoto vd., 2002).

Çeşitli çalışmalarda, *Lactobacillus* suşlarının dekonjugasyon kabiliyeti ile kolesterolün misellerden organizmaların hücresel zarlarına asimilasyonu ve kolesterolün kolik asit varlığında birlikte çökmesi arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Bhat ve Bajaj, 2019).

L. acidophilus ve *B. bifidum* strainlerinde kolesterol asimilasyon mekanizmasını incelediği bir başka çalışmada ise kültür ortamında kolesterol gideriminin bakteriyel alımdan kaynaklanmadığı, asidik bir ortamda (pH 5.5'den düşük) kolesterolün dekonjüğe safra tuzları ile birlikte çökeltme ile ortamdan uzaklaştırıldığı sonucuna varmıştır. Ancak araştırmacılar pH 7'ye ayarlandığında çökelen kolesterol yeniden çözüldüğünü, bu nedenle kolesterolün in vitro olarak dekonjüğe edilmiş safra asitleri ile birlikte çökmesi mekanizmasının ince bağırsağın pH'ı 6.0'dan yüksek olduğu için in vivo şartlarda gerçekleşmesinin muhtemel olmadığını bildirmişlerdir (Klaver ve Van der Meer 1993).

Ekzopolisakkarit (EPS) üretim yeteneği olan ve olmayan iki *Lactobacillus lactis subsp. cremoris* suşunun kolesterolü bağlama yeteneklerinin kıyaslandığı bir başka çalışmada EPS üreten suşun, diğer suşa kıyasla daha fazla kolesterolü bağlayabildiğinin tespit edilmesi üzerine ,ekzopolisakkaritlerin diyetle alınan lifli gıdalar gibi

etki gösterdiği, dolayısı ile kolesterolün üretilen EPS'ye bağlanarak dışkı ile yüksek miktarlarda atıldığı hipotezi ileri sürülmüştür (Nakajima vd.,1992).

Dışkı ile kolesterolün atılımı için öne sürülen bir diğer mekanizma da kolesterolün koprostanol'e dönüştürülerek atılımıdır. Koprostanol gibi metabolitler kolesterole oranla daha az çözünür özellikle olduklarından dolayı bağırsaklardan emilimleri düşüktür ve dışkı ile atılmaktadır ve bu durum kolesterolün bağırsak emiliminde bir azalmaya yol açmaktadır (Bhat ve Bajaj, 2019).

Yapılan çeşitli çalışmalar bağırsak lümeninde, kolesterolün çözünmeyen bir bileşik olan 5 β -koprostanol ve az miktarda da koprostanona dönüştürülebildiğini açığa çıkarmıştır. Chiang vd., (2008) ve Lye vd., (2010) çalışmalarında kolesterol dehidrojenaz / izomeraz ve kolesterol redüktaz gibi çeşitli enzimler aracılığı ile kolesterolün koprostanole dönüşümünü açıklamışlardır.

Probiyotik tüketiminin kolesterol metabolizması üzerine etkilerinin moleküler düzeyde araştırıldığı çalışmalar neticesinde, probiyotiklerin LXR reseptörlerine bağlanmak sureti ile karaciğer ve bağırsakta kolesterol emiliminden sorumlu bir transmembran protein olan NPC1L1 proteinini aşağı yönde regüle ettikleri de bilinmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda çeşitli standart probiyotik kültürlerin (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. acidophilus* ATCC 4356) ve bazı izolatların (*L. plantarum*, *Lactobacillus vaginalis*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*) LXR genlerini yukarı yönde, dolayısıyla NPC1L1 genlerini aşağı yönde regüle edebildiği ve bu

sayede kolesterol emilimini düşürdüğü bildirilmiştir (Romero-Luna vd., 2021).

Probiyotik mikroorganizmaların kolesterol metabolizması üzerine etkilerini açıklamaya yönelik yapılan in vitro çalışmalar sırasında yalnızca gelişmekte olan organizmaların değil, söz konusu probiyotik organizmalara ait çeşitli metabolitlerin de hipokolesterolemik etkiye sahip olabileceği belirlenmiştir. *L. acidophilus* ATCC 43121 kültürü ile yapılan çalışmalar sırasında kültüre ait hücre dışı bileşenler (ekstraselüler maddeler) aracılığıyla, doza bağlı olarak düşürebildiği gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonuç üzerine hücre dışı süpernatantta safra tuzu hidrolaz aktivitesi araştırılmıştır ve mevcut BSH aktivitesi inaktive edilerek çalışma tekrarlanmıştır. Sonuç olarak CFS'nin hipokolesterolemik aktivite orijinal seviyesinin %80'e kadar korunduğu gözlemlenmiş ve kolesterol azalmasının sadece BSH aktivitesine değil, aynı zamanda CFS'de bulunan diğer faktörlere de bağlı olarak da görüldüğü bildirilmiştir. Dahası CaCo-2 hücreleri ile yapılan çalışmalar sonucunda söz konusu ekstraselüler maddelerin, kolesterol emilimi mekanizması ile ilişkili olan Niemann-Pick C1 benzeri 1 geninin ekspresyonunu modüle ettiği de bulunmuştur. Bununla birlikte, söz konusu etkiye neden olan bu bileşenler tanımlanmamıştır (Romero-Luna vd., 2021).

SONUÇ

Probiyotikler, gastrointestinal sistemde bulaşıcı hastalıklara karşı doğal direncin artması ve sindirimin iyileştirilmesi, kanserin baskılanması, serum kolesterol seviyesinin düşürülmesi, laktoz intoleransında iyileşme gibi sağlık üzerine olası olumlu etkilerinin keşfiyle dikkatleri üzerine çekmektedir. Tüm bu olası yararlar arasından, probiyotiklerin kolesterol metabolizması üzerindeki etkilerine dair ciddi bir ilgi söz konusudur ve insanlarda ki potansiyel hipokolesterolemik aktivitelere odaklanmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak, probiyotiklerin kolesterol metabolizması üzerine etkileri ile ilgili olan veriler arasındaki tutarsızlıklar bulunmaktadır. Söz konusu tutarsızlıkların probiyotik mikroorganizmanın cins, tür ve suşlarında ki farklılardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde bireysel farklılıkların da sonuçlar üzerindeki etkisi göz ardı edilmemesi gereken faktörler arasında değerlendirilmektedir. Sonuç olarak probiyotiklerin hipokolesterolemik mekanizması henüz tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte probiyotiklerin kolesterol ve safra tuzu metabolizması ile yakından bağlantılı olduğu pek çok bilim insanı tarafından kabul gören bir gerçektir.

KAYNAKÇA

- Alp D., Ertürkmen, P. (2017). Probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus* spp. suşlarının kolesterol düşürücü etkileri ve olası mekanizmalar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(1), 108-113.
- Aminlari, L., Shekarforoush, S. S., Hosseinzadeh, S., Nazifi, S., Sajedianfard, J., Eskandari, M. H. (2019). Effect of probiotics *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus plantarum* on lipid profile and feces bacteria of rats fed cholesterol-enriched diet. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(4), 1163-1171.
- Anderson, J. W., & Gilliland, S. E. (1999). Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 18(1), 43-50.
- Bhat, B., Bajaj, B. K. (2019). Hypocholesterolemic potential of probiotics: concept and mechanistic insights. *Indian Journal of Experimental Biology*, 57, 73 - 85.
- Chen, Z. Y., Ma, K. Y., Liang, Y., Peng, C., Zuo, Y. (2011). Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. *Journal of Functional Foods*, 3(2), 61-69.
- Chiang, Y. R., Ismail, W., Heintz, D., Schaeffer, C., Van Dorsselaer, A., Fuchs, G. (2008). Study of anoxic and oxic cholesterol metabolism by *Sterolibacterium denitrificans*. *Journal of Bacteriology*, 190(3), 905-914.
- Costabile, A., Buttarazzi, I., Kolida, S., Quercia, S., Baldini, J., Swann, J. R., ... Gibson, G. R. (2017). An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PloS One*, 12(12), e0187964.
- Gilliland, S. E., Nelson, C. R., Maxwell, C. (1985). Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 49(2), 377-381.

- Guerrero-Bonmatty, R., Gil-Fernández, G., Rodríguez-Velasco, F. J., Espadaler-Mazo, J. (2021). A Combination of Lactopantibacillus plantarum Strains CECT7527, CECT7528, and CECT7529 Plus Monacolin K Reduces Blood Cholesterol: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, 13(4), 1206.
- Gürsoy, O., Özel, S., Özbaş, H., Çon, A. H. (2011). Kolesterol seviyesinin in vitro ve in vivo koşullarda düşürülmesinde probiyotik mikroorganizmaların etkisi. *Akademik Gıda*, 9(3), 37 - 45.
- Hassan, A., Din, A. U., Zhu, Y., Zhang, K., Li, T., Wang, Y., Luo, Y., Wang, G. (2019). Updates in understanding the hypocholesterolemia effect of probiotics on atherosclerosis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(15), 5993 - 6006.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
- Kızılırmak, P., Öngen, Z., Kayıkçıoğlu, M., Tokgözoğlu, L. (2020). Türkiye’de statin kullanımının LDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirildiği sistematik derleme. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 48(2), 137-148.
- Kim, S. J., Park, S. H., Sin, H. S., Jang, S. H., Lee, S. W., Kim, S. Y., ... Yang, D. K. (2017). Hypocholesterolemic effects of probiotic mixture on diet-induced hypercholesterolemic rats. *Nutrients*, 9(3), 293.
- Kimoto, H., Ohmomo, S., Okamoto, T. (2002). Cholesterol removal from media by lactococci. *Journal of Dairy Science*, 85(12), 3182-3188.
- Klaver, F. A., Van der Meer, R. (1993). The assumed assimilation of cholesterol by lactobacilli and Bifidobacterium bifidum is due to their bile salt-deconjugating activity. *Applied and Environmental Microbiology*, 59(4), 1120-1124.

- Kumar, M., Nagpal, R., Kumar, R., Hemalatha, R., Verma, V., Kumar, A., ... Yadav, H. (2012). Cholesterol - lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Experimental Diabetes Research*, 902917.
- Lye, H. S., Rusul, G., & Liong, M. T. (2010). Removal of cholesterol by lactobacilli via incorporation and conversion to coprostanol. *Journal of Dairy Science*, 93(4), 1383-1392.
- Nakajima, H., Suzuki, Y., Hirota, T. (1992). Cholesterol lowering activity of ropy fermented milk. *Journal of Food Science*, 57(6), 1327-1329.
- Nguyen, T. D. T., Kang, J. H., Lee, M. S. (2007). Characterization of *Lactobacillus plantarum* PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *International Journal of Food Microbiology*, 113(3), 358-361.
- Ooi, L. G., Liong, M. T. (2010). Cholesterol-Lowering Effects of Probiotics and Prebiotics: A review of in vivo and in vitro findings. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 2499 - 2522.
- Öngün Yılmaz, H. (2018). Hiperlipidemi ve Beslenme. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1(2), 72 - 82.
- Pereira, D. I. A, Gibson, G. R. (2002). Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 37(4), 259 – 281.
- Puebla-Barragan, S., ve Reid, G. (2019). Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microbial Cell*, 6(4), 184-196.
- Romero-Luna, H. E., Peredo-Lovillo, A. G., Jiménez-Fernández, M. (2021). Probiotic and Potentially Probiotic Bacteria with Hypocholesterolemic Properties. *Food Reviews International*, 1-19.
- Ruscica, M., Pavanello, C., Gandini, S., Macchi, C., Botta, M., Dall’Orto, D., ... Magni, P. (2019). Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk—a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Journal*, 18(1), 1-9.

- Tahri, K., Crociani, J., Ballongue, J., Schneider, F. (1995). Effects of three strains of bifidobacteria on cholesterol. *Letters in Applied Microbiology*, 21(3), 149-151.
- Thakkar, P. N., Patel, A., Modi, H. A., Prajapati, J. B. (2020). Hypocholesterolemic effect of potential probiotic *Lactobacillus fermentum* strains isolated from traditional fermented foods in Wistar rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(3), 1002-1011.
- Tok, E., Aslım, B. (2007). Probiyotik olarak kullanılan bazı laktik asit bakterilerinin kolesterol asimilasyonu ve safra tuzları dekonjugasyonundaki rolleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 37(1), 62 - 68.
- Tokgözoğlu, L. (2017). HDL-kolesterol üzerine pitavastatinin etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 45(3), 5-7.
- Tsai, C. C., Chou, L. C., Lai, S. E., Huang, C. C. (2016). Effect of cholesterol lowering multiplex lactic acid bacteria on lipid metabolism in a hamster model. *African Journal of Microbiology Research*, 10(20), 708-716.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2020). *Metabolik Sendrom Kılavuzu*.
http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/metabolik_sendrom.pdf
(Erişim tarihi: 22.10.2020).
- Usman, Hosono, A. (1999). Bile tolerance, taurocholate deconjugation, and binding of cholesterol by *Lactobacillus gasseri* strains. *Journal of Dairy Science*, 82, 243-248
- Üçok, K., Mollaoğlu, H., Genç, A., Akkaya, M., Şener, Ü. (2010). Safra sistemi fizyolojisi. *Journal of Surgical Arts*, 3(1), 1-8.
- Walker, R. (1994). Hyperlipidemia. In R. Walter & C. Edwards (Eds.), *Clinical pharmacy and therapeutics* (pp. 309-325). Churchill Livingstone: New York.
- Wang, K., Yu, X., Li, Y., Guo, Y., Ge, L., Pu, F., ... Li, M. (2019). *Bifidobacterium bifidum* TMC3115 can characteristically influence glucose and lipid profile and intestinal microbiota in the middle-aged and elderly. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(4), 1182-1194.

- Wang, L., Guo, M. J., Gao, Q., Yang, J. F., Yang, L., Pang, X. L., Jiang, X. J. (2018). The effect of probiotics on total cholesterol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 97(5), e9679.
- Yoo, J. Y., Kim, S. S. (2016). Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients*, 8, 173.