

YÜKSEK KOLESTROLLÜ RASYONLA BESLENEN TAVŞANLARDA ASPİRİN VE SARIMSAĞIN BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Zafer Durgun¹ Ercan Keskin¹ Nurcan Dönmez¹ Feyyaz Önder¹

Effects of Garlic and Aspirin on Some Blood Parameters of New Zeland Rabbits Fed Cholesterol Rich Ration

Summary: In the study, the effects of aspirin and garlic powder supplementation on some haematological parameters in hypercholesterolaemic rabbits were investigated. Although the plasma cholesterol level in the groups fed cholesterol-rich ration for 4 weeks significantly ($p<0.05$) increased as compared with the control group, the plasma cholesterol levels in the group supplemented with garlic powder was found to be significantly lower than in both the group received the cholesterol-rich ration alone and the group fed the ration with aspirin ($p<0.05$). The haematocrit levels and erythrocyte counts in the groups supplemented with garlic (%29.2, 3.57×10^6 respectively) and aspirin (%28.2, 3.4×10^6 respectively) were significantly lower as compared with the control group (%38.5, 4.82×10^6 respectively) and the group fed the cholesterol-rich ration alone (%40.4, 4.78×10^6 respectively) ($p<0.05$). Haemoglobine amount also was determined to be significantly lower in the rabbits received aspirin (8.84 g/dl) than those in the control group (10.76 g/dl) and the group fed the cholesterol-rich ration alone (10.58 g/dl) ($p<0.05$). There were no significant differences between the leucocyte types in the all groups. ECG also showed no significant changes with any treatment. The data shows the haemodilution reflected by the decreases in the haematocrit, haemoglobine and erythrocyte levels with aspirin and garlic powder supplementation. But to support the prevalent popular belief in the efficacy of garlic in the management of cardiovascular disease risks, further studies including the blood volume, body fluid and urine amount determinations are needed on this subject.

Key Words : Garlic, aspirin, blood parameters, hypercholesterolaemia, rabbit

Özet: Çalışmada, aspirin ve sarımsak tozunun yüksek kolesterollü rasyonla beslenen tavşanlarda bazı kan parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Dört hafta boyunca %1 oranında kolesterol içeren rasyonla beslenen gruplarda plazma kolesterol düzeyleri kontrol rasyonu ile beslenen tavşanlarınkine göre anlamlı olarak artmasına rağmen ($p<0.05$), kolesterollü rasyonla birlikte sarımsak verilen gruptaki düzey hem sadece kolesterollü rasyonla beslenen grup hem de aspirin verilen gruplarınkinden önemli oranda ($p<0.05$) oranda düşük bulundu. Sarımsak ve aspirin ilavesi yapılan gruplardaki hematokrit değer ve eritrosit sayıları gerek kontrol gerekse sadece kolesterollü rasyonla beslenen gruplarınkinden önemli oranda düşük olarak belirlendi ($p<0.05$). Aspirin verilen gruptaki eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit değer ile sarımsak verilen gruptaki eritrosit sayısı ve hematokrit değer gerek kontrol gerekse sadece kolesterol ilaveli rasyonla beslenen gruplarınkinden önemli ($p<0.05$) oranda düşük olarak belirlendi. Bütün gruplarda lökosit tiplerinin yüzde oranları arasında önemli bir farklılık belirlenemezken, elektrokardiyografik olarak herhangi bir uygulamaya bağlı belirgin değişiklikler görülmedi. Sonuç olarak sarımsağın hipokolesterolemik etkisi yanında aspirin gibi kanı sulandırdığı, hemodilüsyona yol açtığı söylenebilir. Fakat kesin bir yarıya varabilmek ve sarımsağın kardiyovasküler hastalık risklerini azalttığına olan yaygın inancı desteklemek için vucuttaki kan hacmi, su oranı ve idrar miktarının da belirlenmesini içine alan daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Sarımsak, aspirin, kan parametreleri, hiperkolesterolemi, tavşan

Giriş

Son yıllarda sarımsak kardiyovasküler hastalık risklerini azalttığı inancı ile birçok ara-

tırıcının ilgi odağı haline gelmiştir. Sarımsak ve ekstraktlarının serum lipidlerini (Harenberg ve ark.,1988; Mader,1990; Auer,1990; Mirhadi ve ark.,1991; Heinle ve Betz,1994), kan glikoz düzeyini (Bakhsh ve Chughtai,1984), kan basıncını

(Vorberg ve Schneider,1990; Barrie ve ark., 1987; Mansell ve Reckless, 1991), plazma vizkozitesi ile hematokrit değeri (Koscielny ve ark.,1991; Harenberg ve ark.,1988) ve platelet agregasyonunu (Harenberg ve ark., 1988; Barrie ve ark., 1987; Mansell ve Reckless,1991; Makheja ve Bailey, 1990) azalttığı, fibrinolitik aktiviteyi artırdığı (Harenberg ve ark.,1988; Evbuomwan, 1993) ve vazodilatasyona yol açtığı (Jain ve ark., 1993; Jung ve ark., 1990) bildirilmektedir. Sarımsağın başlıca aktif bileşiğinin "allicin" adlı sülfür içeren bir madde olduğu (Block, 1985; Makheja ve Bailey,1990;Kleijnen ve ark., 1989), allicinin prekürsörünün ise "alliin" (Block,1985) olduğu kaydedilmektedir. Sarımsak içerisinde allicin kökenli daha birçok sülfür bileşiklerinden bahsedilmektedir (Apitz-Castro ve ark., 1988). Diğer taraftan aspirin gerek sağlıklı gerekse kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişiler tarafından kan viskozitesini azaltma ve antitrombotik etkisinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Apitz-Castro ve ark., 1988; Makheja ve Bailey, 1990; Block,1985).

Bu çalışmada yüksek kolesterolü rasyonla beslenen tavşanlarda aspirin ve sarımsak tozu ilavesinin bazı hematolojik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada canlı ağırlıkları birbirine yakın, yetişkin 20 adet tavşan kullanıldı. Hayvanlar 4 eşit gruba ayrıldı. Dört haftalık araştırma süresi boyunca 1.gruptaki hayvanlar (Kontrol;K) kontrol rasyonu ile beslendi. Aynı süre boyunca 2.gruptaki hayvanlar (Hiperkolesterolemik grup;HK) sadece %1 oranında kolesterol powder (Merck, Darmstadt) içeren kontrol rasyonu ile beslenirken 3.gruptaki hayvanlara (Aspirinli AHK) kolesterolü rasyona ek olarak hayvan başına hergün 100 mg asetil salisilik asit (aspirin,Bayer), 4. gruptaki hayvanlara (Sarımsaklı hiperkolesterolemik grup; SHK) ise aynı rasyona ek olarak 300 mg sarımsak tozu verildi. Hayvanlar adı geçen rasyonlarla ad libitum olarak gerek aspirin gerekse sarımsak hayvanların bu

maddeleri tam olarak alabilmeleri için az bir miktar yemle yedirildi.

Bu 4 haftalık uygulama süresinin sonunda bütün gruplardaki hayvanlardan kulak venasından alınan kan örneklerinde alyuvar ve akyuvar sayıları, hemoglobin (Hb) miktarı, hematokrit (Htk) değeri, akyuvar tiplerinin yüzde oranları ile plazma kolesterol ve glikoz düzeyleri belirlendi. Ayrıca bütün hayvanlardan bipolar ekstremitte ve artırılmış unipolar ekstremitte derivasyonlarına ait elektrokardiyogramlar kaydedildi.

Çalışmada plazma kolesterol ve glikoz düzeyleri kit ile (Menarini Diagnostics) spektrofotometrik olarak belirlendi. Alyuvar ve akyuvar sayıları sırasıyla Hayem ve Türk eriyikleri kullanılarak Thoma lamında sayıldı. Hb miktarı Sahliinin asit hematin, hematokrit değeri mikrohematokrit değeri yöntemleri ile belirlenirken, akyuvar yüzde oranlarının belirlenmesinde May-Grüwald-Giemsa karışık boyama yöntemi ile boyanmış sürme kan frotilerinden yararlanıldı.

Araştırmada elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile gruplararası farklılıkların olup olmadığı tespit edildi.

Bulgular

Çalışmada %1 oranında kolesterolü rasyonla beslenen gruplarda plazma kolesterol düzeyleri kontrol grubunkine göre önemli oranda arttı ($p<0.05$). Kolesterolü rasyona ek olarak sarımsak tozu verilen grupta plazma kolesterol miktarı gerek sadece kolesterolü (2.grup) gerekse aspirin ilaveli kolesterolü rasyonla (3.grup) beslenen tavşanlarınkinden önemli oranda düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 1). Plazma glikoz düzeyi kolesterolü rasyonla beslenen grupta kontrol grubunkinden önemli oranda yüksek belirlendi ($p<0.05$). Aspirin ve sarımsak verilen gruplarda (grup 3 ve 4) hematokrit değeri ve alyuvar sayısı kontrol grubu ile sadece kolesterolü rasyonla beslenen gruptaki tavşanlarınkinden önemli oranda düşüktü($p<0.05$). Hemoglobin miktarı ise yine sarımsak ve aspirin verilen gruplarda diğer gruplarinkine göre bariz şekilde

düşük bulunurken, aspirin verilen gruptaki değer kontrol grubu ile sadece kolesterollü rasyonla beslenen gruplarınkinden farklıydı ($p<0.05$).

Araştırmada akyuvar sayısı ile akyuvar tiplerinin yüzde oranları açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık belirlenmedi. Bütün gruplardan alınan I., II. ve III. bipolar ekstremite ve artınlmış unipolar ekstremite derivasyonlarına (aVR, aVL ve aVF) ait elektrokardiyogramlarda ve kalp atım sayıları arasında önemli herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç

Kolesterollü rasyona ek olarak sarımsak tozu verilen tavşanlarda plazma kolesterol düzeyinin aspirin verilen grup ile sadece kolesterollü rasyonla beslenen gruplarınkine göre önemli oranda düşük bulunmasının sebebi sanmsağın vücutta kolesterol biyosentezini önlemesine ve kolesterol ekskresyonunu artırmasına bağlanmaktadır (Mirhadi ve ark., 1991; Evbuomwan, 1993; Sendl ve ark., 1992; Kenzelman ve Kode, 1993).

Bakhsh ve Chughtai (1984)'in bildirdikleri gibi

%1 oranında kolesterol içeren rasyonla beslenen gruplarda kan glikoz düzeyi plazma kolesterol düzeyindeki artışla birlikte bir miktar yükselmesine rağmen, sadece kolesterollü rasyonla beslenen gruptaki değer kontrol grubunkinden farklıydı ($p<0.05$).

Aspirin ve sarımsak tozu verilen gruplarda hematokrit değer, alyuvar sayısı ve Hb miktarının diğer gruplardan daha düşük bulunması hemodilüsyonun bir göstergesi sayılabilir (Harrenberg ve ark., 1988; Makheja ve Bailey, 1990; Koscieiny ve ark., 1991). Asetil salisilik asitin hematokrit değer ve kan vizkozitesini azaltması "cyclooxygenase" enzimini inhibe ederek prostaglandin E2 sentezini önlemesine bağlanmaktadır (Makheja ve Bailey, 1990; Kayaalp, 1992). PGE2 böbreklerde glomerular arteriollerde vazodilatasyona neden olduğundan filtrasyonu artırarak diürece yol açmaktadır. Aspirin ise PGE2 sentezini önleyerek bu olaya mani olur ve vücuttaki su kaybının azalmasına bağlı olarak hemodilüsyona dolayısıyla vizkozite ve hematokrit değerinde düşüşe yol açar (Kayaalp, 1992).

Sarımsakta bulunan "allicin" ve bununla ilgili çeşitli sülfür bileşiklerinin aspirin kadar güçlü bir cyclooxygenase inhibitörü olduğu ve lipoxygenase

Tablo 1. Sanmsak ve aspirinin bazı hematolojik parametreler üzerine etkileri (n= 5).

Parametreler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
	Kontrol Rasyon	Kolesterollü Rasyon	Kolesterollü Rasyon + Salisilik asit	Kolesterollü Rasyon + Sarımsak
Alyuvar Sayısı(x106/mm ³)	4.82±0.44 ^a	4.78±0.31 ^a	3.40±0.29 ^b	3.57±0.30 ^b
Akyuvar Sayısı(x103/mm ³)	6.14 ± 1.09 ^a	7.90±1.74 ^a	7.46±1.38 ^a	5.24±1.13 ^a
Hemoglobin(g/dl)	10.76 ±0.40 ^a	10.58±0.52 ^a	8.84±0.39 ^b	9.40±0.71 ^{ab}
Hematokrit(%)	38.50 ±2.20 ^a	40.40±2.26 ^a	28.20±2.33 ^b	29.20±1.69 ^b
Lenfosit(%)	65.00±4.37 ^a	63.80±3.94 ^a	72.20±3.53 ^a	74.40±4.71 ^a
Monosit(%)	1.60±0.82 ^a	2.60±1.03 ^a	2.20±0.73 ^a	1.40±0.87 ^a
Heterofil(%)	32.40±4.58 ^a	32.80±4.32 ^a	24.00±3.95 ^a	22.40±4.26 ^a
Eozinofil(%)	0.40±0.24 ^a	0.60±0.40 ^a	1.20±0.37 ^a	1.20±0.58 ^a
Bazofil(%)	0.60±0.24 ^a	0.20±0.20 ^a	0.40±0.24 ^a	0.60±0.40 ^a
Glikoz(mg/dl)	59.17±4.94 ^b	71.84±2.23 ^a	70.45±8.30 ^{ab}	64.54±4.81 ^{ab}
Kolesterol(mg/dl)	48.52±2.35 ^c	278.13±17.54 ^a	254.16±19.30 ^a	197.82±13.60 ^b

a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arası farklılıklar önemlidir ($p<0.05$).

ürünlerinin de oluşumunu önlediğine dair bildirimler vardır (Block, 1985; Apitz-Castro ve ark., 1988; Makheja ve Bailey, 1990). Ayrıca sarımsağın plazma lipid düzeyini ve fibrinojen miktarını azaltması da vizkozite düşüşü üzerine etkili olabilir (Harenberg ve ark., 1988; Jung ve ark., 1990). Çalışmada elektrokardiyografik olarak uzun süreli sarımsak verilmesinin herhangi bir değişikliğe yol açmaması Jain ve ark. (1993) ile Apitz-Castro ve ark. (1988)'in bildirimleriyle paralellik arz etmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen bulgular, sarımsağın kan kolesterol düzeyini düşürmesine ek olarak hemodilüsyona yol açması ve başka çalışmalarda ortaya konulan fibrinolitik, antitrombotik ve vazodilatör etkisi ile damar intimasında plak oluşumunu önlemesi gibi nedenlerle kardiyovasküler hastalık risklerini azaltabileceği inancını güçlendirmektedir.

Kaynaklar

Apitz-Castro, R., Ledezma, E., Escalante, J., Jorquera, A., Pinate, F.M., Moreno-Rea, J., Carrillo, G., Leal, O. and Jain, M.K.(1988). Reversible prevention of platelet activation by (E,Z)-4,5,9,-Trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxide (Ajoene) in dogs under extracorporeal circulation. *Arzneim-Forsch./Drug res.*, 38, 7, 901-904.

Auer, W., Eiber, A., Hertkorn, E. (1990). Hypertension and hyperlipidemia: garlic helps in mild cases. *Br. J. Clin. Pract.*, 44 (Suppl. 69), 7-11.

Bakhsh, R. And Chughtai, M.I.D. (1984). Influence of garlic on serum cholesterol, serum triglycerides, serum total lipids and serum glucose in human subjects. *Die Nahrung*, 28,2, 159-163.

Barrie, S.A., Wright, J.V., Pizzamo, J.E. (1987). Effects of garlic oil on platelet aggregation, serum lipids and blood pressure in humans. *J. Orthomos Med.*, 2, 15-21.

Block, E. (1985). The chemistry of garlic and onions. *Sci. Am.*, 25, 94-99.

Evbuomwan, M.I. (1993). Effect of garlic (*Allium sativum*) on the thrombogenic properties of blood of normal and hypercholesterolaemic rats. *Med. Sci. Res.*, 21, 1, 25-26.

Harenberg, J., Giese, C., Zimmermann, R. (1988). Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients

with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 74, 247-249.

Heinle, H. And Betz, E. (1994). Effects of dietary garlic supplementation in a rat model of atherosclerosis. *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 44,1, 614-617.

Jain, A.K., Vargas, R., Gotzkowsky, S., McMahon, F.G. (1993). Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study. *Am. J. Med.*, 94,6,632-635.

Jung, F., Jung, E.M., Mrowietz, C., Kieseewetter, H., Wenzel, E. (1990). Influence of garlic powder on cutaneous microcirculation: a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study in apparently healthy subjects. *Br. J. Clin. Pract.*, 44 (suppl. 69), 30-35.2035-2047

Kayaalp, O. S. (1992). Tıbbi Farmakoloji "Non-steroidal antiinflamatuvar İlaçlar" Feryal matb. san. ve tic. İtd. Şti. 6. Baskı, pp. 2035-2047.

Kenzelmann, R. and Kade, F. (1993). Limitation of the deterioration of lipid parameters by a standardized garlic-ginkgo combination product. *Arzneim-Forsch./Drug res.*, 43 (II), Nr. 9.978-981.

Kleijnen, J., Knipschild, P., ter Riet, G. (1989). Garlic, onions and cardiovascular risk factors. A review of the evidence from human experiments with emphasis on commercially available preparations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 28, 535-544.

Koscieny, J., Jung, E.M., Jung, F. (1991). The effects of divers garlic preparations on the viscosity of the blood. *Medizinische Welt*, 42 (suppl. 7A), 29-31.

Mader, F.H. (1990). Treatment of hyperlipidaemia with garlic-powder tablets. Evidence from the German Association of General Practitioners' multicentric placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung*, 40, 1111-1116.

Makheja, A.N. and Bailey, J.M. (1990). Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents Actions*. 29,360-363.

Mansell, P., Reckless, J.P.D. (1991). Garlic: effects on serum lipids, blood pressure, coagulation, platelet aggregation and vasodilation. *BMJ*. 303, 379-380.

Mirhadi, S.A., Singh, S., Gupta, P.P. (1991). Effect of garlic supplementation to cholesterol-rich diet on development of atherosclerosis in rabbits. *Indian J. Exp. Biology*, 29, 162-168.

Sendl, A., Schliack, M., Löser, R., Stanislaus, F., Wagner, H. (1992). Inhibition of cholesterol synthesis in vitro by extracts and isolated compounds prepared from garlic and wild garlic. *Atherosclerosis*, 94, 79-95.

Vorberg, G., Schneider, B. (1990). Therapy with garlic: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Br. J. Clin. Pract.*, 44 (Suppl. 69), 7-11.