

Derleme

Sarımsak ve Kardiyovasküler Hastalıklar**Garlic and Cardiovascular Diseases****Onural Özhan¹, Hakan Parlakpınar¹, Ahmet Acet¹**¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye**Özet**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başlığı altında koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler yer almaktadır. KVH, bütün ülkelerde en önemli ölüm sebeplerindedir. KVH'nın rasyonel tedavisinde kullanılan farmasötik müstahzarlar ile birlikte ucuz ve kolay erişilebilir bitkisel ürünlere ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

Dünyada KVH'lı popülasyonda en sık tüketilen bitkiler arasında sarımsak ikinci sıradadır. Gıda takviyesi olarak kullanılan birçok farklı sarımsak preparatı (sarımsak tozu, bekletilmiş sarımsak ekstresi ve sarımsak yağı) piyasada mevcuttur. "Sağlıklı bireylerde, gıda takviyesi olarak tüketilen sarımsağın, KVH'nın gelişimini önüyor mu yoksa geciktiriyor mu?" sorusu oldukça önem arz etmektedir. KVH'lı bireyler ile sağlıklı bireylerde sarımsağın etkilerinin değişiklik gösterdiği ve tartışmalı bulgular elde edildiği epidemiyolojik olarak gösterilmiştir. Sarımsağın KVH'da profilaksi ve tedavi amacıyla klinik kullanımını mümkün kılmak için, iyi tasarlanmış randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Sarımsağın kardiyovasküler bir endikasyon dahilinde klinikte kullanılmaya başlanması ile birlikte mortalite ve morbidite oranında önemli değişiklikler olabileceği öngörülmektedir. Fakat bunun için geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp, Kardiyovasküler Hastalıklar, Sarımsak.

Abstract

Coronary heart disease, cerebrovascular disease, hypertension, peripheral artery disease, rheumatic heart disease, congenital heart disease, heart failure and cardiomyopathy are located under the title of cardiovascular disease (CVD). CVD is the main reason of the death in all countries. The pharmaceutical preparations used in rational therapy of CVD as well as interest in cheap and easy accessible herbal products is increasing day by day.

Garlic has been the second most frequently consumed plant in the world by the population with CVD. Many different garlic preparations (garlic powder, aged garlic extract and garlic oil) used as a dietary supplement available in the market. "Does garlic consumed as a dietary supplement delay or to prevent the development of CVD in healthy individuals?" question is very important. It is epidemiologically showed that the effects of garlic are different between healthy individuals and patients with CVD and controversial findings which obtained from the studies are present. It is determined that well designed randomised trials need for enable clinic usage of garlic for prophylaxis and treatment of CVD. Garlic is foreseen to be important in cardiovascular morbidity and mortality with a rate of change starting to use within a clinical indication. However, it is stated that for comprehensive and long-term studies are needed.

Keywords: Traditional And Complementary Medicine, Cardiovascular Diseases, Garlic.

Giriş

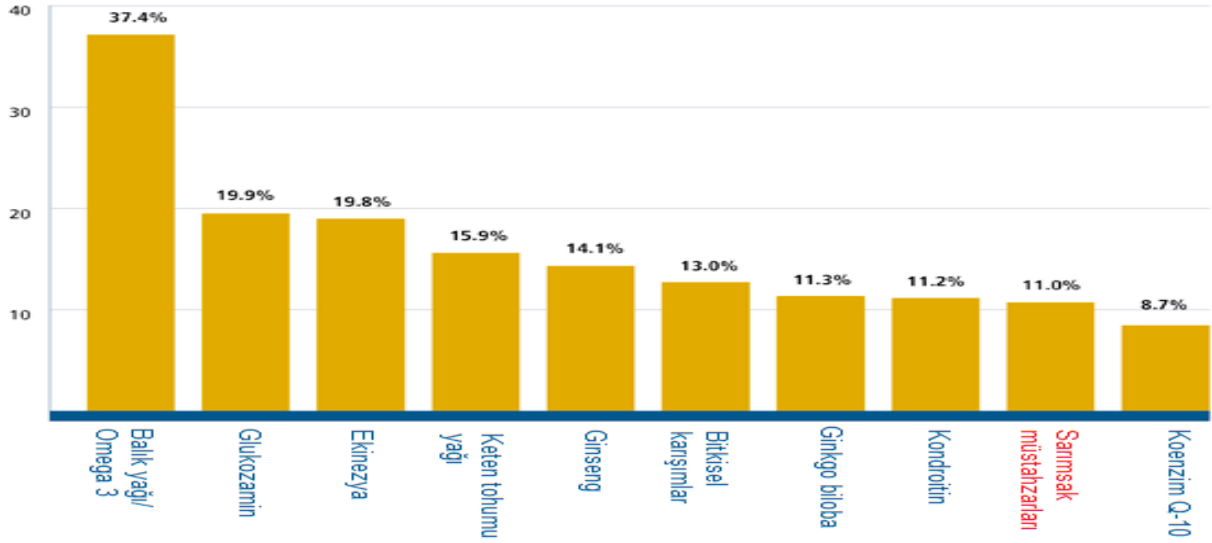
Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) başlığı altında koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon (HT), periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği ve kardiyomyopatiler yer almaktadır (1). KVH genellikle ateroskleroz, tromboz ve yüksek kan basıncı (KB) sonucu gelişen vasküler disfonksiyon ile karakterizedir. İnsülin direnci, glukoz intoleransı, abdominal obezite, HT, yüksek LDL, düşük HDL ve hipertrigliseridemi gibi metabolik hastalıkları bulunan kişiler KVH'ya karşı daha duyarlıdır (2). Hastalığın erken dönemde teşhis edilmesi, hastalığın önlenmesinde ve tedavisine oldukça önemlidir (3). Miyokard infarktüsü başta olmak üzere kalp

hastalıklarının her yaşta insanın ölümünde ilk sırada olması KVH üzerindeki uzun süreli araştırmaların en önemli sebebidir (4). Son yıllarda KVH'ların bir kısmının tedavisini mümkün kılan gelişmeler kaydedilmesine rağmen yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. KVH'nın profilaksisinde, teşhis edilmesinde veya tedavisinde hali hazırda kullanılan müstahzarların terapötik etkinliğinin, güvenilirliğinin, uygunluğunun veya maliyetinin beklentileri karşılamamasından dolayı hastalar alternatif tedavi seçeneklerine yönelmektedir. Kolay erişilebilir olması, maliyetinin ucuz olması ve KVH'nın önlenmesi ve tedavisindeki etkinliği nedeniyle tıbbi amaçla kullanılan bitkiler, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp uygulamaları kapsamında yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Keskin ve karakteristik kokusu bulunan sarımsak, sağlık üzerine faydalı etkilerinden dolayı; hem gıda maddesi hem de bitkisel ilaç olarak yıllardır kullanılmaktadır (6). Sarımsak ve içerdiği bileşiklerin, immün sistem fonksiyonlarını iyileştirici etki, antikanser etki, antimikrobiyal aktivite, antioksidan özellik ve kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etki başta olmak üzere sağlık üzerine birçok olumlu katkıları bildirilmiştir (7). Türkiye'de sarımsak bitkisinin taze veya kurutulmuş soğanları halk arasında dahilen antiseptik, diüretik, solucan ve

kıl kurdu düşürücü, iştah açıcı olarak kullanılmakta; HT ve kolesterol, kalp rahatsızlıkları, diyabet, kulak ağrıları, romatizma, hemoroit, sinüzit, mide ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır (8).

Sarımsak, KVH'lı bireylerde en sık tüketilen bitkiler arasında ikinci sıradadır (9) (Şekil 1). Ateroskleroz gibi kalp hastalıklarının önlenmesinde, plazma kolesterol düzeyinin ve KB'nin düşürülmesinde etkili olduğu için KVH'nın tedavisinde kullanılmaktadır (6).



Şekil 1. 2007 yılında erişkinler arasında en çok kullanılan doğal ürünler (9).

Sarımsak yüksek miktarda sülfür içeren bileşikler (alliin ve allisin), flavonoidler/izoflavonoidler (nobiletin, kersetin, rutin ve tangeretin), terpenler (citral, geraniol, linalol, α - ve β -felandren), prostaglandinler, polisakkaritler ve saponinler içermektedir (10). Ayrıca sarımsak polifenoller, antosiyaninler, tanenler, aminoasitler, askorbik asit gibi çeşitli vitamin ve mineraller yönünden zengindir (6, 7). Sarımsak içerisindeki sülfürlü bileşikler alliin adı verilen depo bileşik içerisinde yer almaktadır. Sarımsağın ezilmesi ile alliin bileşiğini sarımsağın karakteristik kokusundan sorumlu olan allisine hızla dönüştüren allinaz enzimini içermektedir. Allisin gibi tiyosülfinatlar, etkiden sorumlu ana bileşen grubudur. Ajoen, S-allilsistein ve saponinler temel biyolojik etkilere sinerjistik katkı sağlamaktadır (7).

Gıda takviyesi olarak kullanılan birçok farklı sarımsak preparatı piyasada mevcuttur. Antihipertansif etkinin de dahil olduğu birçok terapötik etki beklentisiyle yaygın olarak pazarlanan sarımsak preparatları; sarımsak tozu,

bekletilmiş sarımsak ekstresi (BSE) ve sarımsak yağıdır (7). Sarımsak antibakteriyel ve antioksidan özellikleri nedeniyle en çok kullanılan gıda takviyelerinden biridir (11). Ayrıca hipolipidemik ve antihipertansif ajan olarak tavsiye edilmektedir. Sarımsak preparatları; plazma lipid düzeylerini, fibrinolitik aktiviteyi, LDL oksidasyonunu, KB'yi olumlu yönde etkilemek ve KVH'yı önlemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır (10, 12). Sarımsağın en çok satan ve üzerinde en çok araştırma yapılan bitkisel ürünlerden biri olduğu ve ciddi bilimsel araştırmaların son yıllarda oldukça arttığı bildirilmiştir (13). Bu derlemede amacımız, sarımsağın kardiyovasküler sistem üzerinde yaptıkları değişikliklerin araştırıldığı çalışmaları tartışmaktır.

Kardiyovasküler Etkileri Kan basıncı üzerine etkisi

Preklinik çalışmalar

Hipertansiyonun kontrol edilmesinde sarımsak önemli rol oynar. Deney hayvanlarının kullanıldığı çalışmalar sarımsak tüketiminin

KB'yi düşürdüğünü göstermiştir (6). Bekletilmiş sarımsak ve bileşiminde yüksek miktarda bulunan organosülfür bileşiklerinden S-allilsisteinin ratlarda antihipertansif ve böbrek koruyucu aktivite gösterdiği bulunmuştur (13). Benzer şekilde sarımsak içerisindeki allisin bileşiğinin ratlarda KB ile birlikte kan kolesterol düzeyini de düşürdüğü belirtilmiştir (14). 2 böbrek-1 klip (2K1C) modeli ile HT modeli geliştirilmiş ratlarda sarımsak tüketimi ile KB değerleri arasında negatif korelasyon görülmüştür (15).

Kıyılmış sarımsak dışlarının veya drogun sulu veya alkollü ekstresinin oral ya da intragastrik uygulanması köpekler, kobaylar, tavşanlar ve ratlarda KB'yi düşürmüştür. Sarımsak, damar direncini doğrudan düz kasları gevşeterek düşürür. Sarımsağın damar gevşetici etkisi endotelium ya da kaslardan üretilen gevşetici faktörler aracılığıyla gerçekleştirilir ve hipotansif aktivite için önemlidir (16).

Drog, vasküler düz kas hücrelerinde membran potansiyellerinin fiziksel fonksiyonlarını değiştirmektedir. Sulu ekstre ve ajoen, izole damar hücrelerinde membran hiperpolarizasyonunu indüklemiştir. Potasyum kanalları, hiperpolarizasyona neden olacak şekilde sıklıkla açılır ve kalsiyum kanalları kapandığı için vazodilastasyona neden olur (17).

Klinik çalışmalar

Ried ve arkadaşlarının 25 çalışmayı gözden geçirdiği derlemede sarımsak preparatlarının HT'li bireyler üzerindeki etkinliğinin plaseboya göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda sarımsağın KB'yi düşürdüğü iddia ediliyor olsa da; insanlarla yapılan çalışmalarda karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkili verilerin dozaj, tedavi başlangıcındaki KB değeri ve tedavi süresince ölçülen KB değerleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (18).

Wang ve ark. 2014 yılında yayımladıkları meta analizde ise sarımsağın KB üzerine etkileri ele alınmıştır. Sarımsak tüketimi sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sistolik KB 3,75 mm-Hg, diyastolik KB 3,39 mm-Hg azaldığı hesaplanmıştır. Alt grupların meta analizinde hipertansif hastalarda sistolik KB önemli ölçüde düşerken normotansif hastalarda bu düşüş gözlenmemiştir. Diyastolik KB'de gözlenen düşüş ise önemli bulunmamıştır. Hassas analizden sonra ise heterojenite gözlenmiş ve hipertansiflerin diyastolik KB'deki düşüş kayda değer bulunmuştur (11).

2009 yılında Simons ve ark. yayımladığı derlemede sarımsağın KB üzerindeki etkisinin araştırıldığı 32 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında sarımsağın KB üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılmadığı rapor edilmiştir. Daha önce yapılan meta analizlerin, yeteri kadar dizayn edilmemiş, metodolojik eksiklikleri bulunan ve KB ölçümlerinin oldukça az yer verildiği çalışmaları içerdiği bildirilmiştir. Simons ve ark. derledikleri çalışmaları bir arada değerlendirdiklerinde, HT tedavisinde rol alan hekimlerin KB'yi düşürücü etkisi nedeniyle sarımsak ve sarımsak içeren preparatları önermemeleri gerektiği vurgulanmıştır (19).

Sarımsağın antihipertansif etkinliğinin doz-yanıt ilişkisinin yer aldığı klinik denemeler incelenmiş ve meta-regrasyon analizi sonunda bulguların yanıtıcı olduğu bildirilmiştir (20).

Etki mekanizması

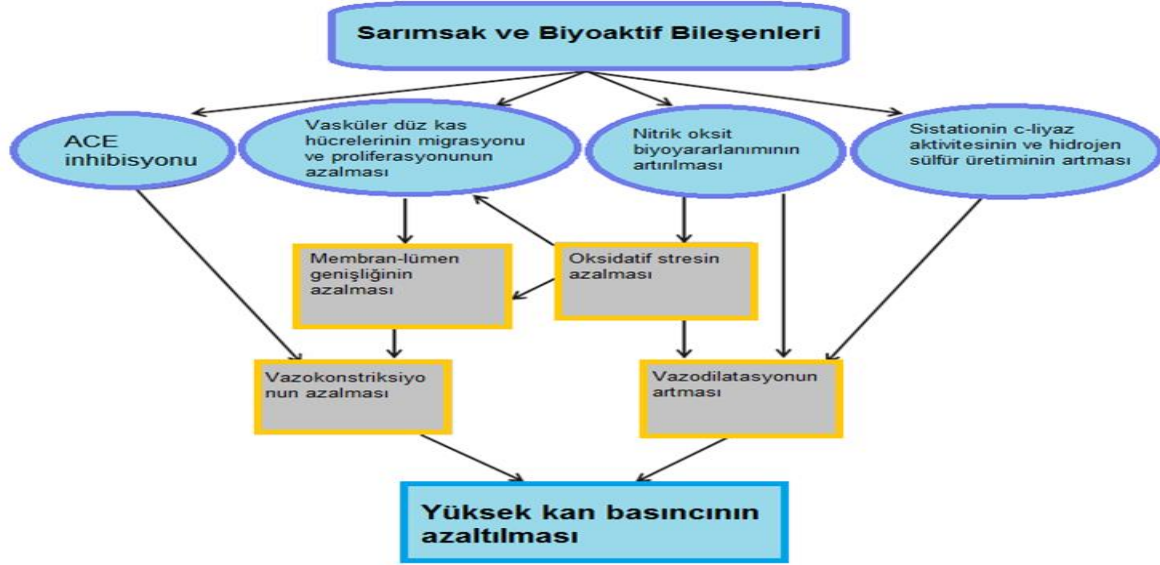
Sarımsağın hangi bileşeninin hipotansif etkiye neden olduğu kesin bilinmemektedir. Literatürde adozinin periferik kan damarlarını genişleterek KB'de düşmeye neden olduğu yer almaktadır. Adozin aynı zamanda arterlerde kan akımının düzenlenmesinde rol almaktadır. Nitrik oksit (NO) sentezinin N-omega-nitro-L-arjinin-metil-ester (L-NAME) ile kronik inhibisyonunun sıçanlarda arteriyal hipertansiyonu indüklediği ve sarımsağın *in vitro* olarak nitrik oksit sentetazı (NOS) aktive ettiği saptanmıştır (21). Sarımsağın bu etkisi KB'nin düşmesiyle bağlantılıdır. Sarımsağın sulu veya alkollü ekstresi ya da sarımsak tozu kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda NOS enziminin doza bağlı olarak aktive olduğu görülmüş ve bu sonuçlar *in vivo* çalışmalarla da doğrulanmıştır (22).

Son yıllarda sarımsağın HT'nin tedavisinde etkili olduğu düşünülmüştür. İçerdiği allisin bileşiğinin anjiyotensin-II inhibisyonu ve vazodilatasyon etkisi rapor edilmiştir. Ayrıca kimyasal bileşimdeki fenolik ve steroidal yapıdaki bileşiklerin farmakolojik etki gösterdikleri bildirilmiştir. Wang ve ark. çeşitli hipotezler öne sürse de; sarımsağın antihipertansif etki mekanizması hala aydınlatılmamıştır. Sarımsağın dozu, etki süresi ve KB üzerinde yaptığı değişikliği tayin edebilmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Sarımsağın HT'nin tedavisinde konvansiyonel terapide kullanımından önce uzun dönem güvenilirliğinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir (11).

Sarımsağın KB'yi düşürücü etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu etkiden sorumlu tek veya daha fazla mekanizmanın var olabileceği öne sürülmüştür (23) (Şekil 2).

2K1C hipertansif rat modeline göre sarımsak tüketiminin çeşitli dokular ve serumda anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesini düşürerek etkisini gösterdiği belirtilmiştir (15). Diğer bir çalışmaya göre sarımsak uygulanan 2K1C ratlarda tromboksan-B₂ ve prostaglandin-E₂ üretiminin önemli ölçüde azaldığı dolayısıyla

vazokonstriktör prostanooidlerin sentezinin azalmasıyla ilişkili olarak KB'yi düşürücü etki gösterdiği bildirilmiştir (24). Sarımsak ve aktif metaboliti allisin ratlardan izole edilen pulmoner arterlerde NO bağımlı gevşeme yaptığı belirtilmiştir (21). Sarımsak içerisinde bulunan S-allilsisteinin, KB yüksekliğinden ve endotel disfonksiyondan sorumlu NOS için kofaktör olan superoksit ve NO reaksiyon ürünlerinden biri olan peroksinitrite karşı radikal süpürücü etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (25).



Şekil 2. Hipertansiyonda sarımsak ve biyoaktif bileşenlerinin olası etki mekanizmaları (23).

Kan Lipid Profili üzerine etkisi

Preklinik çalışmalar

Uzun dönem (2-9 ay) sarımsak ve sarımsak içeren preparatlar (% 2 sarımsak tozu içeren diyet) uygulanan, kolesterol içeriği zengin diyetle beslenmiş tavşanların özellikle aortundaki ateromatöz lezyonları önemli ölçüde azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte sarımsağın ratların lipid metabolizması üzerindeki kronik etkileri araştırılmıştır. 4 hafta boyunca içeriğinin %1-4'ü sarımsaktan oluşan diyet ile beslenen hiperkolesterolemik ratların serum kolesterol, trigliserid (TG) ve LDL düzeyleri önemli ölçüde azalırken HDL düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (26). Ayrıca Iweala ve ark. etanolü sarımsak ekstresi uygulanan albino tavşanların kolesterol düzeyi ve vücut ağırlığının azaldığını göstermiştir (27). BSE'nin kolesterol ile beslenmiş tavşanların sağ karotis arterlerinde balon kateter hasarına bağlı olarak gelişen kalın ve lipid kaplı lezyonların çoğalmasını inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Taze sarımsak uygulanan erkek Wistar ratların kolesterol ve metabolitlerinin itrahındaki değişiklik ile serum

HDL düzeyi yüksek, LDL ve kolesterol düzeylerinin düşük bulunduğu gözlenmiştir. 200 ve 400 mg/kg dozlarda sarımsağın triton WR-1339 ile hiperlipidemi oluşturulmuş ratlarda serum lipid düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (24). Emmanuel ve James 0,5, 1,0 ve 1,5 mg/kg dozlarında sarımsağın ratlara 28 gün uygulanması ile total kolesterol (TK), TG ve LDL konsantrasyonlarını düşürürken HDL konsantrasyonunu yükselttiğini göstermişlerdir (28). 25 mg/kg liyofilize edilmiş sulu sarımsak ekstresinin, kolesterol ile beslenmiş ratlarda LDL ve kolesterol düzeyini düşürürken antioksidan aktiviteyi artırdığı rapor edilmiştir (6). Bir başka çalışmada 0,2 ve 0,4 g/kg dozlarda sarımsak ekstresinin kolesterol ile beslenen ratlara uygulanması ile LDL, kolesterol ve malonaldehit azalırken HDL, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir (29).

Hiperkolestolemi oluşturulmuş ratların tedavisinde kullanılan % 0,6 allisin içeren sarımsak tozunun 6 hafta sonunda LDL, kolesterol ve TG'yi düşürdüğü kanıtlanmıştır. Bir başka çalışmada 300 mg/kg sarımsak

uygulamasının ratlarda TK, TG, LDL' yi düşürdüğünü fakat HDL düzeyi üzerinde herhangi bir etki göstermediği rapor edilmiştir (26).

Klinik çalışmalar

1975'den bu yana sarımsak ve sarımsak preparatlarının lipid düşürücü etkinliğinin araştırıldığı 46'dan fazla insan çalışması bulunduğu bildirilmiştir. Hiperlipidemik hastalarda 4-16 hafta süreyle sarımsak tozu kullanılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda serum kolesterol ve TG düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (26). Warshafsky ve arkadaşları hiperkolesterolemi hastalarında sarımsak uygulamasının kolesterol konsantrasyonunu düşürdüğünü göstermişlerdir (30). Silagy ve Neil sarımsağın toz ve toz olmayan diğer formlarda kullanımının serum lipidlerini 1-3 ay içerisinde önemli ölçüde düşürdüğünü rapor etmişlerdir (31). 50 hasta ile yapılan tek kör deneysel bir çalışmada, enterik kaplı sarımsak tozu içeren tabletlerin günde 2 kez kullanımının LDL ve kolesterol düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. 4 ay süresince sarımsak ekstresi tüketen 23 hiperlipidemi hastasının HDL değeri artarken LDL ve kolesterol değerlerinin azaldığı belirtilmiştir (26). Ashraf ve ark. 24 hafta 900 mg/gün dozda sarımsak tablet uygulamasının TK, TG ve LDL' yi düşürürken HDL' yi yükselttiğini bildirmişlerdir (32). Sobenin ve ark. 12 ay 300 mg/gün dozda sarımsağın TK, TG ve LDL'yi azalttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, 12 hafta 60 mg/gün dozda sarımsağın TK, TG ve LDL'yi azaltırken HDL'yi artırdığını ispat etmişlerdir (33). 12 hafta 600 mg/gün dozda sarımsak tabletleri uygulanan dislipidemi ve diyabeti bulunan hastaların HDL düzeyleri yükselirken LDL ve kolesterol düzeylerinin azaldığı yapılan randomize bir çalışmayla kanıtlanmıştır. 2 hafta 2,4 g/gün dozda bekletilmiş sarımsak uygulamasının TK ve TG'yi düşürdüğü bildirilmiştir. 2 hafta 920 mg/gün sarımsak tozu tablet uygulamasının TK ve LDL'yi azalttığı bildirilmiştir (26).

Pittler ve Ernst 2007 yılında sarımsağın hiperkolesterolemi üzerine etkilerinin yer aldığı raporların kapsamlı olmadığı için klinik olarak önem arz etmediğini vurgulamıştır (34).

Etki mekanizması

Sarımsağın, arter duvarında lipid içeriğinin azalmasına bağlı lipid düşürücü ve antiaterojenik etkinlik gösterdiği farklı çalışmalarla kanıtlanmıştır (12). Sarımsağın hipolipidemik etkileri birçok farklı mekanizmaya bağlıdır. Sarımsağın karaciğerdeki malik enzim, yağ asid

sentaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA (HMGCoA) redüktaz gibi enzimlerin lipojenik ve kolesterojenik aktivitelerini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca sarımsak kolesterol ile beslenen ratlarda asidik ve nötral steroidlerin itrahını artırarak hipokolesterolemik etki göstermiştir. BSE ve sulu sarımsak ekstresi, LDL'nin oksidasyonuna karşı direnç göstererek aterosklerozda etkili bulunmuştur (35). Sarımsağın içerisinde bulunan ve suda çözünen organosülfür bileşiklerinden özellikle S-allil sistein ve diallil-di-sülfürün kolesterol sentezinde inhibitör bileşikler olabileceği *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (36).

Antioksidan etkisi

Preklinik çalışmalar

Sarımsağın çeşitli *in vitro* sistemlerde antioksidan özelliğinin araştırıldığı birçok çalışma vardır. Sarımsak superoksit radikallerini (ROS) süpürerek ve lipid peroksidaz oluşumlarını inhibe ederek insandan izole edilmiş LDL' nin *in vitro* oksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Endotel hücreleri LDL oksidasyonu ile inkübe olduğunda BSE' nin intraselüler glutatyon (GSH) deplasyonunu koruyucu etkinlik gösterdiği yapılan *in vitro* çalışmalarda kanıtlanmıştır (37). BSE, SOD aktivitesini artırarak ve GSH redoks siklusunu düzenleyerek damar endotel hücrelerinde GSH düzeyini yükseltir (38).

Ham sarımsak homojenatının rat kalp, karaciğer ve böbreğinde bazal lipid peroksidasyonunun azalmasına aracılık eden endojen antioksidanların miktarını doza bağlı olarak artırdığı bildirilmiştir. Sarımsak homojenatının oral olarak kronik uygulamasının rat kalbini iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi *in vitro* olarak gösterilmiştir (39). BSE, serbest oksijen radikallerini süpürerek ve vasküler endotel hücrelerinde GSH, SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazı azaltıp selüler antioksidanları artırarak antioksidan etkinlik göstermiştir (38). Sulu sarımsak ekstresinin LDL oksidasyonunu azalttığı fitokimyasal immün kit ile ölçülmüştür (35). Bekletilmiş sarımsak ekstresi doksorubisin ile oluşturulan kardiyotoksititeye karşı koruyucu etkinlik göstermiştir. 11 gün sarımsak tozu ile beslenen ratlarda izoproterenol ile oluşturulan miyokard hasarını önleyici etkinlik bildirilmiştir. Bir başka çalışmada %1 sarımsak tozu içeren diyetle 10 hafta beslenen ratların, iskemik bölge boyutunun önemli ölçüde azaldığı ve sol koroner arterin

inen kolunun oklüzyonu sonrası aritmi gelişiminin geciktiği bildirilmiştir. BSE, vasküler endotel hücrelerini H₂O₂ ile oluşturulan oksidasyon hasarına karşı koruyucu etkinlik göstermiştir (40).

Yapılan prelinik çalışmalarda sarımsağın KVH ile ilgili parametreleri düzenleyici rolü her ne kadar kanıtlanmış olsa da daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (37).

Klinik çalışmalar

Alliin türevi bileşiklerin antioksidan etki potansiyellerinin araştırıldığı çalışmalara göre sarımsak ve sarımsak içeren preparatların antioksidan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmaların sayısı oldukça azdır (7). Zhang ve ark. 1997 yılında yayınladıkları bir çalışmada 11 hafta boyunca sarımsak yağı, sarımsak tozu veya plasebo alan gönüllüler araştırılmıştır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bu çalışmada sağlıklı bireylerden toplanan kan numunelerinin antioksidan kapasitesi karşılaştırılmıştır. 4. haftada sarımsak yağının antioksidan kapasitesinin sarımsak tozu ve plaseboya oranla görece daha yüksek olduğu fakat 6. haftada sarımsak tozunun antioksidan etkinliğinin önemli ölçüde arttığı ve 11. haftada sarımsak tozu ve plasebonun, sarımsak yağı ile benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (41). Phelps ve Harris 10 normolipidemik birey ile yaptığı randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada 100 mg sarımsak içeren kapsüllerden günde 6 kez uygulamıştır. Sarımsak kapsülleri alan bireylerin plasebo alanlara oranla LDL oksidasyonuna daha dirençli olduğu ve

antioksidan düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42). Steiner ve Lin yüksek doz (7,2 g/gün) BSE uygulamasının LDL' nin CuSO₄ oksidasyonuna direnci üzerindeki etkinliği TBARS kiti kullanarak tayin etmişlerdir. 11 ay süren çift kör crossover bu çalışmanın sonunda toplanan kan örneklerinden LDL saflaştırılarak oksidatif stres ve TBARS değerleri ölçülmüştür. BSE uygulanan deneklerin LDL'lerinin oksidatif strese karşı duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir (43).

Etki mekanizması

Sarımsağın bileşiminde bulunan organosülfür yapısındaki S-allil sistein (SAC) bileşiğinin *in vivo* ve *in vitro* antioksidan özellik gösterdiği rapor edilmiştir. SAC'ın, akut renal yetmezlik oluşturulmuş erkek Wistar ratlarda O₂⁻ ve H₂O radikalleri gibi serbest oksijen türlerini ayırarak oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (40). Sarımsağın hipotansif etkinliğinin oksidatif stresin azaltılması ve selüler hemostazın sürdürülmesi ile ilişkili olduğu çeşitli deney hayvan modelleri kullanılarak yapılan birçok çalışma ile ispatlanmıştır (23) (Şekil 3). Cruz ve arkadaşları SAC'ın, 5/6 nefrektomi modeli oluşturulmuş ratlarda oksidatif ve nitrozatif stres üzerindeki etkisini araştırmışlardır. SAC ve bekletilmiş sarımsağın NADPH oksidaz aktivitesini azalttığını ve hücrelerde güçlü antioksidan SOD'un aktivitesini artırdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte SAC ve bekletilmiş sarımsağın O₂⁻ ve ONOO⁻ radikallerini süpürücü etkinliği *in vitro* olarak gözlenmiştir (13).



Şekil 3. Sarımsak ve biyoaktif bileşenlerinin oksidatif stresin azaltılmasındaki rolü (23).

Allisin bileşiğinin antioksidan özellikleri birçok çalışmada rapor edilmiştir. Rabinkov ve arkadaşları allisinin antioksidan özellikleri ve kuvvetli serbest radikal süpürücü etkinliğini spin tuzaklama tekniği ile göstermişlerdir (44). Ayrıca, allisin bileşiğinin hidroksil (OH) radikallerini ayırdığı yüksek basınçlı sıvı kromatografi uygulamaları ile kanıtlanmıştır (23). Liu ve ark. kardiyak hipertrofide allisinin oksidatif stresi azalttığını doğrulamışlardır. Allisin ön uygulamasının, anjiyotensin II uygulanan kardiyak miyositlerde ROS artışı ve kardiyak hipertrofi indüksiyonunu azalttığı *in vitro* ve *in vivo* modellerle kanıtlanmıştır. Allisinin bu etkisi ratlarda aort bandında indüklenen hipertrofide NADPH oksidaz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (45).

Kalp üzerindeki diğer etkiler

Ruffin ve Hunter antihipertansif bir ajan olarak kullanıldığında sarımsağın olası yan tesirlerini spontan olarak HT gelişmiş ratlarda incelemişlerdir. 28 gün boyunca 6 saat aralıklarla sarımsak uygulanan ratların KB, kalp hızı (KH) ve EKG sonuçları kaydedilmiştir. Tüm ratların kalp hızlarının değişken olduğu ve artımı içerikli EKG grafisine rastlandığı bildirilmiştir (46).

Yadav ve Verma sarımsak ekstrelerinin doza bağımlı olarak kurbağaların KH, kalp ritmi ve kalp kasılma gücü üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sarımsak suyuna bağlı olarak ventriküler ritm bozukluğu gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonlara çıkıldığında kalp ritminde anlamsız değişiklikler ve kasılma gücünde düşüş olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda sarımsağın KH, kalp ritmi ve kalp kasılma gücü üzerine olumlu etkileri olduğu fakat yüksek dozlarda istenmeyen değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (47).

Sarımsağın ventriküler ve supraventriküler aritmilerde kullanılabilecek önemli bir antiaritmik ajan olduğu belirtilmiştir. Sarımsak tozunun, izole perfüze rat kalbinde, iskemi reperfüzyon ile indüklenmiş ventriküler fibrilasyonunu önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Bir çalışmada sulu sarımsak ekstrelerinin ratların EKG grafisinde "QRS" ventriküler kompleksini ve "p" dalgası atriyal kompleksinin amplitüdünü artırmıştır. Bu çalışmada atrium ve ventrikül output voltajının yükselmesi ile sarımsağın pozitif inotropik etkisi üzerinde durulmuştur (40). Sarımsak diyalizatının köpeklerde ouabain ile indüklenmiş kardiyotoksistide erken dönem ventriküler

kontraksiyonları ve ventriküler taşikardiye baskıladığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada izoprenalin ve akonitin ile indüklenmiş sol rat atriyumunda ektopik ritmi baskıladığı belirtilmiştir. Martin ve ark. sarımsak diyalizatının izoproterenolün inotropik ve kronotropik etkilerini doza bağlı olarak azalttığını belirtilmiştir. Ayrıca sarımsağın beta reseptör blokörü etkisi bildirilmiştir. Sarımsağın izoproterenol ile indüklenmiş pozitif inotropi ve kronotropi gösteren rat atriyumunun preinkübasyonunu parsiyel olarak antagonize ettiği gözlenmiştir. Sarımsak diyalizatı ile beslenen ratların EKG grafisinde sinüs bradikardiyal ritminin düzenli olduğu rapor edilmiştir (48). Aqel ve ark. sarımsağın kalp kasını direkt olarak gevşetici etkisinden bahsetmişlerdir. Sarımsak suyu, norepinefrin ile uyarılmış tavşan ve ginepiglerin aort halkalarındaki kontraksiyonları inhibe etmiştir. Ayrıca izole tavşan kalbinin kasılma gücünü doza bağlı olarak inhibe etmiştir (49).

Sonuç

Rahman ve Lowe'nin 2006 yılında yayımladıkları bir derlemede sarımsağın KVH ile ilişkili parametrelerin düzenleyici rolünün *in vitro* çalışmalarla güçlü bir şekilde desteklendiğini bildirmişlerdir (37). Tamamlayıcı tıpta yapılan çalışmalarda düşük kalitede metadoloji uygulanması ve sistematik derlemelerde taraflı bulguların yer alması nedeniyle bulguların birbirinden farklı ve tutarsız olduğu bildirilmiştir (19). Pittler ve Ernst'in 2007 yılında yayımladığı derlemede, sarımsağın özellikle kanser, nezle, hiperkolestrolemi, HT, periferik arter hastalığı ve pre-eklampsi üzerindeki klinik etkinliğinin araştırıldığı belirtilmiştir. Bu endikasyonlar dahilinde klinikte kullanımına imkan sağlayacak ölçüde yeterli verinin elde edilmemiş olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin yer aldığı raporların kapsamlı olmadığı için klinik olarak önem arz etmediği vurgulanmıştır. Sarımsağın kardiyovasküler bir endikasyon dahilinde klinikte kullanılmaya başlanması ile birlikte mortalite ve morbidite oranında önemli değişiklikler olabileceği öngörülmektedir. Fakat bunun için geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (34).

Kaynaklar

1. Kahn R, Robertson RM, Smith R et al. The impact of prevention and burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 576-85.
2. Lee CH, Kim J-H. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on

- cardiovascular diseases J Ginseng Res 2014; 38: 161-6.
3. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA project populations. *Lancet* 2000; 355: 688-700.
 4. Kim J-H. Cardiovascular diseases and Panax ginseng: a review on molecular mechanisms and medical applications. *J Ginseng Res* 2012; 36: 16-26.
 5. Foote J, Cohen B. Medicinal herb use and the renal patient. *J Ren Nutr* 1998; 8: 40-2.
 6. Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M et al. Comparison of the main bioactive compounds and antioxidant activities in garlic and white and red onions after treatment protocols. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 4418-26.
 7. Brace LD. Cardiovascular benefits of garlic (*Allium sativum* L.). *J Cardiovas Nurs* 2002; 16: 33-49.
 8. Sezgin A. Şuhut (Afyon) ilçesinde kullanılan halk ilaçları. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2005, Ankara.
 9. Belov D. Top 10 natural products used among adults in 2007. *Planet Chiropractic News*, <http://www.planetc1.com/cgi-bin/n/v.cgi?id=1229017834>. Son Erişim tarihi: 18 Kasım 2015.
 10. Lawson LD, Gardner CD. Composition, stability, and bioavailability of garlic products used in a clinical trial. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 6254-61.
 11. Wang HP, Yang J, Qin LQ et al. Effect of garlic on blood pressure: a meta-analysis. *J Clin Hypertension* 2014; 17: 223-31.
 12. Orekhov AN, Grunwald J. Effects of garlic on atherosclerosis. *Nutrition* 1997; 13: 656-63.
 13. Cruz C, Correa-Rotter R, Sanchez-Gonzalez DJ et al. Renoprotective and antihypertensive effects of S-allylcysteine in 5/6 nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: 1691-8.
 14. Ali M, Al-Qattan KK, Al-Enezi F, et al. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 2000; 62: 253-9.
 15. Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N. Investigation of antihypertensive mechanism of garlic in 2K1C hypertensive rat. *J Ethnopharmacol* 2003; 86: 219-24.
 16. Ozturk Y, Aydin S, Kosar M et al. Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. *J Ethnopharmacol* 1994; 44: 109-16.
 17. Siegel G, Emden J, Wenzel K et al. Potassium channel activation in vascular smooth muscle. *Adv Exp Med Biol* 1992; 311: 53-72.
 18. Ried K, Frank OR, Stocks NP et al. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovas Disord* 2008; 8: 13.
 19. Simons S, Wollersheim H, Thien T. A systematic review on the influence of trial quality on the effect of garlic on blood pressure. *The Netherlands J Med* 2009; 67: 212-9.
 20. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: 1-15.
 21. Pedraza-Chaverri J, Tapia E, Medina-Campos ON et al. Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sci* 1998; 62: 71-7.
 22. Das I, Khan NS, Sooranna SR. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 257-63.
 23. Shouk R, Abdou A, Shetty K et al. Mechanisms underlying the antihypertensive effects of garlic bioactives. *Nutr Res* 2014; 34: 106-15
 24. Al-Qattan KK, Khan I, Alnaqeeb MA et al. Thromboxane-B₂, prostaglandin-E₂ and hypertension in the rat 2-kidney 1-clip model: a possible mechanism of the garlic induced hypotension. *Prostaglandins, Leukotr Essent Fatty Acids* 2001; 64: 5-10.
 25. Medina-Campos ON, Barrera D, Segoviano-Murillo S et al. S-allylcysteine scavenges singlet oxygen and hypochlorous acid and protects LLC-PK(1) cells of potassium dichromate-induced toxicity. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2030-9.
 26. Hosseini A, Hosseinzadeh H. A review on the effects of *Allium sativum* (Garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1147-57.
 27. Iweala EE, Akubugwo EI, Okeke CU. Effect of ethanolic extracts of *Allium sativum* linn. Liliaceae on serum cholesterol and blood sugar levels of albino rabbits. *Plant Product Res J* 2005; 9:14-8.
 28. Emmanuel U, James O. Comparative effects of aqueous garlic (*Allium sativum*) and onion (*Allium cepa*) extracts on some haematological and lipid indices of rats. *Annu Rev Res Biol* 2011; 1:37-44.
 29. Al-Numair KS. Hypocholesteremic and antioxidant effects of garlic (*Allium sativum* L.) extract in rats fed high cholesterol diet. *Pak J Nutr* 2009; 8: 161-6.
 30. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol, a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 599-605.
 31. Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens* 1994; 12: 463-8.
 32. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci* 2011; 24: 565-70.
 33. Sobenin IA, Pryanishnikov VV, Kunnova LM et al. The effects of timereleased garlic powder tablets on multifunctional cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 119.
 34. Pittler MH, Ernst E. Clinical effectiveness of garlic (*Allium sativum*). *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1382-5.

35. Lewin G, Popov I. Antioxidant effects of aqueous garlic extract. 2nd communication: Inhibition of the Cu(2+)-initiated oxidation of low density lipoproteins. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 604-7.
36. Gebhardt R, Beck H. Differential inhibitory effects of garlic derived organosulfur compounds on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocyte culture. *Lipids* 1996; 31: 1269-76.
37. Rahman K., Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *J Nutr* 2006; 136: 736-40.
38. Geng Z, Lau BHS. Aged garlic extract modulates glutathione redox cycle and superoxide dismutase activity in vascular endothelial cells. *Phytother Res* 1997; 11: 54-6.
39. Banerjee SK, Maulik M, Mancahanda SC et al. Dose-dependent induction of endogenous antioxidants in rat heart by chronic administration of garlic. *Life Sciences* 2002; 70: 1509-18.
40. Khatua TN, Adela R, Banerjee SK. Garlic and cardioprotection: insights into the molecular mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91: 448-58.
41. Zhang XH, Maxwell SR, Thorpe GH et al. The action of garlic upon plasma total antioxidant capacity. *Biochemical Society Transactions* 1997; 25: 523.
42. Phelps S, Harris WS. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. *Lipids* 1993; 28: 475-7.
43. Steiner M, Lin R. Changes in platelet function and susceptibility of lipoproteins to oxidation associated with administration of aged garlic extract. *J Cardiovas Pharmacol* 1998; 31: 904-8.
44. Rabinkov A, Miron T, Konstantinovski L et al. The mode of action of allicin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1379: 233-44.
45. Liu C, Cao F, Tang QZ et al. Allicin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis via attenuating reactive oxygen species-dependent signaling pathways. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 1238-50.
46. Ruffin J, Hunter SA. An evaluation of the side effects of garlic as an antihypertensive agent. *Cytobios* 1983; 37: 85-9.
47. Yadav RK, Verma NS. Effects of garlic (*Allium sativum*) extract on the heart rate, rhythm and force of contraction in frog: a dose-dependent study. *Indian J Exp Biol* 2004; 42: 628-31
48. Martin N, Bardisa L, Pantojaa C et al. Antiarrhythmic profile of a garlic dialystate assaay ed in dogs and isolaated atrial preparations. *J Ethanophrmacol* 1994; 43: 1-8
49. Aqel MB, Gharaibah MN, Salhab AS. Direct relaxant effects of garlic juice on smooth and cardiac muscles. *J Ethnopharmacol* 1991; 33: 13-9.

**Sorumlu Yazar:
Onural ÖZHAN**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, MALATYA,
TÜRKİYE
E-mail: onural@inonu.edu.tr