

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA, DİYETE EKLENEN KAHVE VE
KAFEİNİN SERUM LİPİDLERİNE ETKİSİ

BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Neslişah RAKICIOĞLU

ANKARA - 1993

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA, DİYETE EKLENEN KAHVE VE
KAFEİNİN SERUM LİPİDLERİNE ETKİSİ**

**BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

Neslişah RAKICIOĞLU

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof.Dr. Gülden PEKCAN

ANKARA-1993



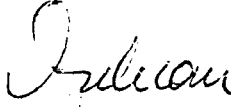
5388 - 93

DOKTORA TEZ SAVUNMA JÜRİSİ



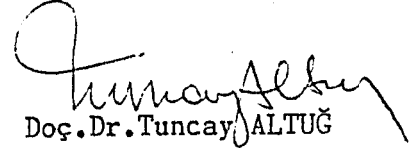
Prof.Dr.Sevinç YÜCECAN

Başkan



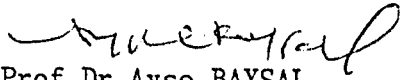
Prof.Dr.Güliden PEKCAN

Danışman Üye



Doç.Dr.Tuncay ALTUĞ

Üye



Prof.Dr.Ayşe BAYSAL

Üye



Prof.Dr.Nazan BOZKURT

Üye

TEŐEKKÜR

Bu çalıŐmayı gerçekleŐtirebilmem için deney hayvanlarının temini ve laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAM) Müdürü Prof.Dr. Sevim Büyükdevrim ve Müdür Yardımcısı Doç.Dr. Tuncay Altuğ' a teŐekkür ederim.

Neslişah Rakicioğlu

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ	1
KONU İLE İLGİLİ YAYIN ÖZETLERİ	3
Kahvenin Tanımı, Yapısı ve İşlenmesi	3
Kahve Tüketim Durumu.....	5
Kahvenin Genel Bileşimi	5
Kafeinin Tanımı ve Bileşimi.....	7
Kafeinin Kimyası	8
Kafeinin Biyokimyası	9
Emilimi	9
Dağılımı	9
Metabolizması.....	10
Kahve, Kafein ve Kardiyovasküler Hastalıkların Etkileşimi	12
Kahve Tüketimi ve Koroner Kalp Hastalığı Riski ile İlişkili Araştırmalar.....	12
Kahve Tüketiminin Serum Lipidlerine Etkisi	16
Kahve ve Kafeinin Kan Basıncına Etkisi.....	21
Kahve ve Kafeinin Aritmiye Etkisi	24
Kahve-Kafein ve Kansere Etkileşimi	25
Mesane Kanseri	25
Pankreas Kanseri.....	26
Diğer Kansere Türleri	26
Kahve ve Kafeinin Vücut Sistemlerine Etkileri	27
Gastrointestinal Sistemlere Etkileri	27
Renal Etkileri.....	27
Diğer Etkileri	28

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ VE ARAÇLARI	29
Deney Hayvanlarının Seçimi ve Deney Düzeni	29
Uygulanan Diyetler ve Yemlerin Hazırlanması	29
Kimyasal Analizler	30
İstatistiksel Değerlendirme	31
BULGULAR.....	32
Ratların Yem Tüketimi.....	32
Ratların Ağırlık Kazanımı.....	35
Serum Lipid Değerleri	44
TARTIŞMA.....	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	59
ÖZET.....	61
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	76

TABLolarIN DIZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Kavrulmuş Arabica Türü Kahvenin Bileşimi.....	6
2. Bazı İçecek ve Yiyeceklerin Kafein İçeriği	7
3. Kafeinin Suda Çözünme Oranları	8
4. Ratların Haftalara Göre ve Ortalama Yem Tüketimi (g/gün).....	32
5. Ratların Haftalara Göre ve Ortalama Yem Tüketiminde Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Kontrolü.....	33
6. Ratların Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Ortalama Ağırlıkları ile Ağırlık Kazanımı Durumu	35
7. Ratların Başlangıç, Son Ağırlıkları ile Ağırlık Kazanımı Durumlarının Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi	36
8. Ratların Haftalara Göre Ağırlık Kazanımı (g), Ortalama ve Standart Hata ($\bar{x} \pm S \bar{x}$) Değerleri.....	37
9. Ratların Haftalara Göre Ortalama Ağırlık Kazanımlarında Gruplar Arası Farkın Önemlilik Kontrolü	39
10. Ratların Ortalama Ağırlık Kazanımı Durumlarına İlişkin Haftalara Göre İki Eş Arası Farkın Önemlilik Kontrolü.....	40
11. Ratların Haftalara Göre Ortalama, Vücut Ağırlıkları (g).....	41
12. Ratların Haftalık Vücut Ağırlığı Ortalamaları Arasındaki Farkın Gruplar Arası Önemlilik Kontrolü	43
13. Ratlarda Serum Lipid Düzeyleri ve Oranları	45
14. Ratlarda Serum Lipid Düzeylerine İlişkin Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi	46
15. Ratlarda Kolesterol Fraksiyonları Oranlarının Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi	48
16. Ratların Gruplara Göre Ortalama Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri	50
17. Ratların Ortalama Hemoglobin ve Hematokrit Değerlerine İlişkin Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi	50

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Kahve Çekirdeğinin Enine Kesit Şeması	3
2. Kafeinin Kimyasal Formülü	8
3. Kafeinin Metabolizması ve Önemli Metabolitleri	11
4. Haftalık Besin Tüketim Durumu	34
5. Ratların Haftalara Göre Ortalama Ağırlık Kazanımlarındaki Değişme	38
6. Ağırlık Durumunun Haftalara Göre Değerlendirmesi	42
7. Ratların Serum Lipid Düzeyleri	49

GİRİŞ

Kahve, uluslararası marketlerin birinci sırada yer alan besinleri arasındadır. Batı toplumları tarafından yıllarca sevilerek tüketilmiş ve sosyal bir içecek olarak kabul edilmiştir. Yemek sonrası ve ikram içeceği olarak kahvenin, Türk halkının kültüründe önemli bir yeri vardır. "Bir fincan kahvenin kırk yıl hatırı vardır" deyişi bunun en güzel açıklamasıdır ve Türk kahvesi nn dünyaya duyurmuştur. Son yıllarda ülkemizde geleneksel Türk kahvesinin yanısıra, instant kahve de sıklıkla tüketilir olmuştur. Kafein; sadece kahvenin bileşiminde değil, çay, kakao, kolata ve kolalı içeceklerde, katkı maddesi olarak bazı yiyeceklerde ve sıklıkla kullanılan birçok ilacın bileşiminde de bulunmaktadır (1-3). Bu nedenle de yaygın olarak tüketilmektedir.

Kahve ve etkin maddelerinden birisi olan kafeinin, insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, 1900'l yılların başlarında incelenmeye başlanmıştır. Akut olarak alındığında idrar üretimi ve gastrik asit salınımını arttırdığı, elektrosefalografik spektrumu, iştahu ve uyku durumunu değiştirdiği bilinmektedir (4). Kesin kanıtlar bulunmamakla birlikte, kafein ile fibrosistik meme hastalıkları, pankreatik, renal ve alt üriner sistem kanserleri arasında ilişkilerin olabileceği dşnlmektedir (5-8). Gastrointestinal, renal, merkezi sinir sistemlerinin yanı sıra son yıllarda dikkat, kahve ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki üzerinde odaklaşmıştır. Bu hastalığın riskindeki küçük bir artışta dahi, kahve veya kafein gerçek neden olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (9). Araştırmaların sonuçlarının yorumlanmasında, alkol, yüksek sigara içme prevalansı, aşırı yağ alımı gibi faktörler karmaşa oluşturmaktadır (10,11). Koroner kalp hastalığının etiyolojisinde birçok faktör rol oynamakla birlikte, hiçbirinin tek başına neden olduğu kanıtlanamamıştır. Kahvenin etkisinin incelenebilmesi ve sulanabilmesi için, bu değişkenlerin minimuma indirilmesi gereklidir. Bu durum ancak hayvan deneyleri ile mümkün olabilmektedir.

Koroner arter hastalığı, ülkemiz dahil olmak üzere gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Bu nedenle, hastalığın oluşumunda etkisi olan risk faktörlerinin bilinmesi, koruyucu hekimlik alanındaki çalışmalara ışık tutacaktır. Bu hastalığın başlıca göstergesi ise kan lipidlerinin yüksekliğidir.

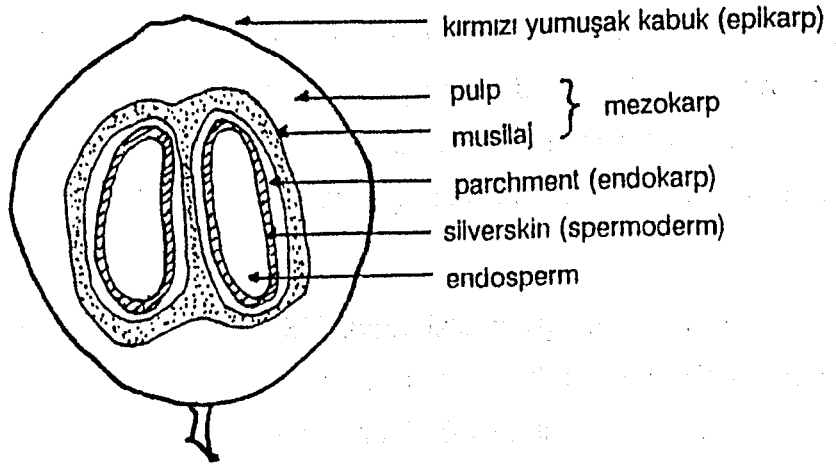
Bu çalışma; normal ve kolesterol içeren yemleri tüketen ratların diyetlerine kahve ve kafein eklenmesinin, serum lipidleri üzerinde etkisinin olup, olmadığını saptamak amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

KONU İLE İLGİLİ YAYIN ÖZETLERİ

Kahvenin Tanımı, Yapısı ve İşlenmesi

Kahve bitkisi, beyaz çiçek açan, kırmızı kabuksuz meyveli, küçük bodur ağaçlardır. Ticari olarak kahvenin iki türü vardır. Bunlar *Coffea arabica* ve *Coffea canephora* var. *robusta*'dır. Genelde Arabica ve Robusta olarak bilinirler. Her cinsin birçok türü vardır. Bir kahve çekirdeğinin enine kesiti Şekil 1'de görülmektedir.

Coffea arabica, 15 yy'da Yemen'de belirlenmiştir fakat gerçek yeri Etiyopya'dır. Brezilya 1723'de tohumları ele geçirmiş ve dünyanın en büyük üreticisi durumuna geçmiştir. Bu tür kahvenin en iyi koşullarda yetişebilmesi için sıcaklığın 17.8-22.2°C arasında olması gereklidir. Robusta türünde ise 15.6-26.7 °C olarak bildirilmiştir.



Şekil 1: Kahve Çekirdeğinin Enine Kesit Şeması

Yeşil kahve tanelerinin işlenmesinde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar "yaş" ve "kuru" yöntemdir. Kahve taneleri seçilerek elle toplandıktan sonra yaş yöntemde; suda-yüzdürme sisteminden yararlanılarak, kuru yöntemde ise güneşte kurutulduktan sonra, kabuk ve pulp kısmı ayrılır. Musilaj tabakası açığa çıkar. Daha sonra sırasıyla parchment ve spermoderm ayrılır. Elde edilen yeşil kahve taneleri, depo edilme ve nakil için hazırdır ve taneler 21.1°C'de, %40-60 nisbi nemde 1 yıl süre ile saklanabilir.

Yeşil kahve % 12 su içerir. Kavurma işlemi sonucu nem % 8'e düşer. Tane nin rengi, ısı ile ilişkili olarak değişir. Tane hala su içeriyorsa renk açıktır, sıcaklık 240.6°C'ye yükselince, tamamen koyu kahverengi renk oluşur ve ağırlık kaybı % 20'dir. Taneler istenilen ısıya ulaşmış, renkleri uygun hale geldiğinde işlem sonlandırılır.

Kavrulmuş kahvenin öğütülmesinde, genelde kırıcı çubuklar içeren endüstriyel öğütücüler kullanılır. Kavrulmuş ve öğütülmüş kahvede oldukça fazla miktarda karbondioksit kaybı oluşur ve diğer uçucu bileşenler açığa çıkar.

Tüketim durumuna göre yeşil kahve tanelerine farklı işlem uygulanabilir. Dekafeinizasyon işleminde yaygın olarak metil klorit ve az miktarda da etil asetat, formaldehit-dimetilasetat, etanol, metanol, aseton, propan benzil alkol ve karbondioksit çözücüleri kullanılır. Ekstre edici çözücü sadece kafeini ayırır ve kahve tanesindeki diğer tüm bileşenlerin resorbsiyon ile geri dönmesi istenir. Bu nedenle kafeine özel adsorban kullanılır.

İstant kahve elde etmek için perkülasyon işlemi uygulanır. Kavrulmuş çekirdek kahve, kolonlara yerleştirilir ve basınç altındaki sıcak su ile suda çözülür ve ekstre edilebilir maddeler ayrılır. Çözünürlüğün yanısıra karbonhidratlar hidrolize olur. Hidrolize edilen bu karbonhidratlar bağırsak faaliyetlerinin arttırılmasında bir tür posa (bulkier) olarak kullanılmaktadır (12).

Kahve Tüketim Durumu

Birey başına en çok kahve tüketen ülkeler incelendiğinde 1970'den 1981'e kadar olan verilerde İskandinavya ülkeleri ön sırayı almaktadır. Yıllık kişi başına kahve tüketimi 1980-81 yılları verilerine göre Finlandiya, İsveç, Danimarka, Norveç, Belçika, Hollanda, Batı Almanya, Avusturya, İsviçre, Fransa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletlerinde sırasıyla 12.41, 11.92, 11.59, 10.11, 8.91, 8.36, 7.04, 6.54, 6.50, 6.24, 4.86 ve 4.68 kg olarak saptanmıştır (12). Ayrıca Amerika Birleşik Devletlerinde günlük kahveden sağlanan kişi başına kafein tüketimi 125 mg olarak bulunmuştur (13). Türkiye'de kahve tüketim miktarı hakkında istatistiksel veri bulunamamıştır.

Kahvenin Genel Bileşimi

Kahvenin kimyasını anlayabilmek için kahve bitkisinin tohumunu hatırlamak gerekir. Bitki hücre duvarı, hücredeki yer ve fonksiyonuna göre selüloz, hemiselüloz, pektin ve farklı miktarlarda lignin, tanen, gum, protein, mineral, pigment ve yağlardan oluşur.

Kavrulmuş kahvedeki ana bileşenler Tablo 1'de verilmiştir. Kahve alifatik, alisiklik, aromatik (hidrokarbonlar, fenoller), heterosiklik (oksijen, nitrojen, sülfür), inorganik bileşenleri de içerir. Alkaloidlerden yaygın olarak kafein, teofilin, teobromin ve diğer metilksantinleri içerir.

Tablo 1: Kavrulmuş Arabica Türü Kahvenin Bileşimi (12)

Bileşenler		Toplam (%)	Suda Çözünür (%)
Protein	Aminoasitler	9	1.5
Karbonhidratlar	Polisakkaritler		
	suda çözülmeyen	24	-
	suda çözünen	6	6
	Sükroz	0.2	0.2
	Glukoz, fruktoz, arabinoz	0.1	0.1
Lipidler	Trigliseritler	9.5	-
	Serbest ester, glükozit	2	biraz
	Steroller	0.5	-
	Diğer lipidler ve mumlar	1	-
Uçucu Asitler	Formik asit	0.1	0.1
	Asetik asit	0.2	0.2
Uçucu Olmayan Asitler	Laktik, pürvik, okzalik		
	tartarik, sitrik asitler	0.4	0.4
	Kolorojenik asitler	3.8	3.8
Alkaloidler	Kafein	1.2	1.2
	Trigonelin	0.4	0.4
Kül	Mineraller	4	3.5
Su	-	2.5	2.5
Kismen bilinenler	Uçucu aroma bileşenleri	0.1	0.1
	Kahverengileştirici bileşenler, Fenoller, vb.	35	7.5
		100	27.5

Kafeinin Tanımı ve Bileşimi

Kafein ve metabolitleri, içeceklerde ve biyolojik sıvılarda çeşitli laboratuvar yöntemleri ile saptanabilmektedir. Hepsinin de olumlu ve olumsuz yönleri vardır. Bunlar arasında ultraviolet, spektrofotometre, sıvı-kromatografi, ince-tabaka kromatografi, immunoassay, gaz kromatografi-kütle spektrometre yöntemleri bulunmaktadır (12,14,15). Son zamanlarda yüksek-performans jel filtrasyon kromatografisi ve yüksek-basınç sıvı kromatografisi kullanılarak çay ve kahve gibi içeceklerdeki kafein miktarının daha hassas olarak analiz edildiği çalışmalar da mevcuttur (16,17).

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar farklı olmakla birlikte (1-3,18-20), çeşitli içeceklerin ve yiyeceklerin kafein içerikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Bazı İçecek ve Yiyeceklerin Kafein İçeriği

Besinler	Kafein İçeriği Hazırlanmış İçecek(mg/100ml)
Kahve (178 mL=6 oz)	
İstant	60 - 90
Perkülater	75 -140
Damıtık	110-180
Kafeinsiz Kahve (178 mL=6 oz)	
Telve	2-4
İstant	0.5-1.5
Çay (Poşet veya serbest) (178 mL=6 oz)	
Siyah 5 dk demlenmiş	40-60
Yeşil, Japon 5 dk demlenmiş	20
İstant	35.6
Kakao (178 mL=6 oz)	10-17
Çikolata (Bar)	60-70
Karbonatlı İçecekler (356 mL=6 oz)	
Coca-cola	65
Diyet cola	38.4
Pepsi cola	43
Diyet pepsi	36
RC kola	34

Kaynak: 3,18,20

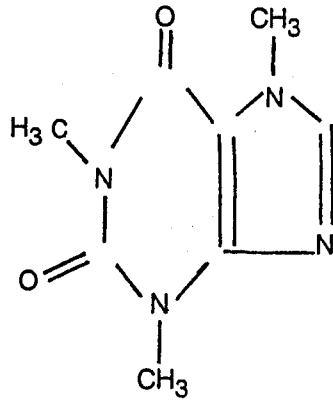
Kafeinin Kimyası

Kafein; 1,3,7-trimetilksantin olarak tanımlanan bir alkaloiddir. Oda sıcaklığında renksiz, kokusuz oldukça acı tattadır (12,21). Besinlerin işlenmesi sırasında ısı, pH ve tuz konsantrasyonu gibi etmenlere dayanıklıdır (21). Kafeinin kaynama noktası 178-180°C iken, erime noktası 235-238°C olarak bilinmektedir (12). Kafein suda (1:50), alkolde (1:75) ve kloroformda (1:6) ve daha az oranda olmak üzere eterde çözünebilir. Isı, çözünürlüğü artırır. Kafeinin çeşitli sıcaklık derecelerinde suda çözünme oranları Tablo 3'de görülmektedir (12,22). Kafein kaynar suda iyi çözünmesine karşın, oda sıcaklığında en iyi çözücü kloroformdur (12).

Tablo 3: Kafeinin Suda Çözünme Oranları

Sıcaklık (C°)	Kafein (g/100 g su)
0	0.60
15	1.30
20	1.46
25	2.13
40	4.60
50	6.75
80	19.23
100	50.00

Kapalı formülü $C_8H_{10}N_4O_2$ olan kafeinin açık formülü Şekil 2'de görülmektedir (12,23).



Şekil 2: Kafeinin Kimyasal Formülü

Kafein içeren içecekler, oldukça zayıf baz özelliğine sahiptirler ve asitlerle reaksiyona girip tuz oluştururlar (12). Kolorojenik asit formunun yanında, izoeugenol, kumarin, indol-asetik asit ve antosyanidin gibi diğer bileşiklerle kompleks yaparlar (22).

Kafeinin Biyokimyası

Emilimi: Doğada metilksantinler, fizyolojik koşullarda (pH=1-8), noniyonize halde olduklarından lipofiliktirler ve biyolojik membranlardan geçiş için hazırdırlar (12). Bu nedenle kafein ağızdan alındıktan sonra gastrointestinal sistem tarafından tamamen ve hızlı bir şekilde emilir. Hayvanlarda ve insanlarda emilim hızı, türler göre farklılık göstermekle birlikte, ortalama emilme sabit hızı 4-6 saat⁻¹ arasında değişmektedir. Plazmada en yüksek düzeyine ulaşması 30-120 dakika içerisinde (13). Prematüre bebeklerde ise kafeinin kandaki konsantrasyonu ancak 4-5 saat sonra en yüksek noktaya ulaşır, çünkü bu bebeklerde midenin boşalması daha uzun sürmektedir (12).

Kahvedeki kafeinin, çay ve kolalı içeceklerdeki kafeine göre daha kolay emildiği saptanmıştır (24). Kola gibi bazı alkolsüz içeceklerin pH'larının düşük olması ve yüksek şeker içerikleri nedeniyle kafeinin emilim oranlarının yavaş olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, kafein alındıktan 20 dakika sonra, pH 2.1'de alınan kafeinin % 9'unun, pH 3.5'da % 14'ünün, pH 7'de ise % 22'sinin emildiği saptanmıştır. Bu pH'lardaki klirens ise sırasıyla 189, 225 ve 301 mL/saat/m² olarak bulunmuştur (25).

Kafein yaklaşık % 35 oranında plazma proteinlerinden albümine zayıf bir şekilde bağlı olarak taşınmaktadır (26).

Dağılımı : Kafein; tüm vücuda, hücre ve dokuların içine doğru hızlı bir şekilde ve geniş ölçüde yayılır. Dokularda, özel bir bağlanma şekli yoktur (13). Ortalama dağılım hacmi, bazı memelilerde yapılan çalışmalarda 0.5-0.7 L/kg olarak bulunmuştur (27). Kafein dokulara geçişte, fizyolojik bir "barier" (karşı koyma) ile sınırlandırılmadığı için beyin, testis ve fetüse ulaşabilmektedir. Anne ve fetüsün

kan ve diğerk dokulardaki kafein düzeyinin, eşit seviyede olduğu da saptanmıştır (28). Ayrıca kafein anne sütünün bileşiminde ve tükürükte de bulunur. Örneğın kafeinin tükürükteki miktarı, plazmada bulunanın % 60-95'i arasında değışmektedir (12). Tükürük kafein konsantrasyonu % 55-95 olduğında plazmada görölmektedir. Bu nedenle insanlarda, tükürük konsantrasyonunun, plazma kafeini için bir indeks olabileceğı düşünölmektedir (27). Kafein genelde dokulara basit diffüzyon ile girer, bir kısmı ise kan-beyin bariyerinden taşıyıcı aracılığı ile geçer (13). Kafein oral olarak alındıktan 5 dakika sonra tüm dokularda görölür (29).

Metilksantinlerin dokulara ve toplam vücut sıvılarına dağılımı şu şekildedir. Ekstrasellüler sıvı % 30-35 (plazma % 5, lenfosit % 5, interstias sıvı % 20-25), intrasellüler sıvı % 30-35 (hücreler % 30-35), toplam vücut suyunda % 65-68 oranında bulunur (12).

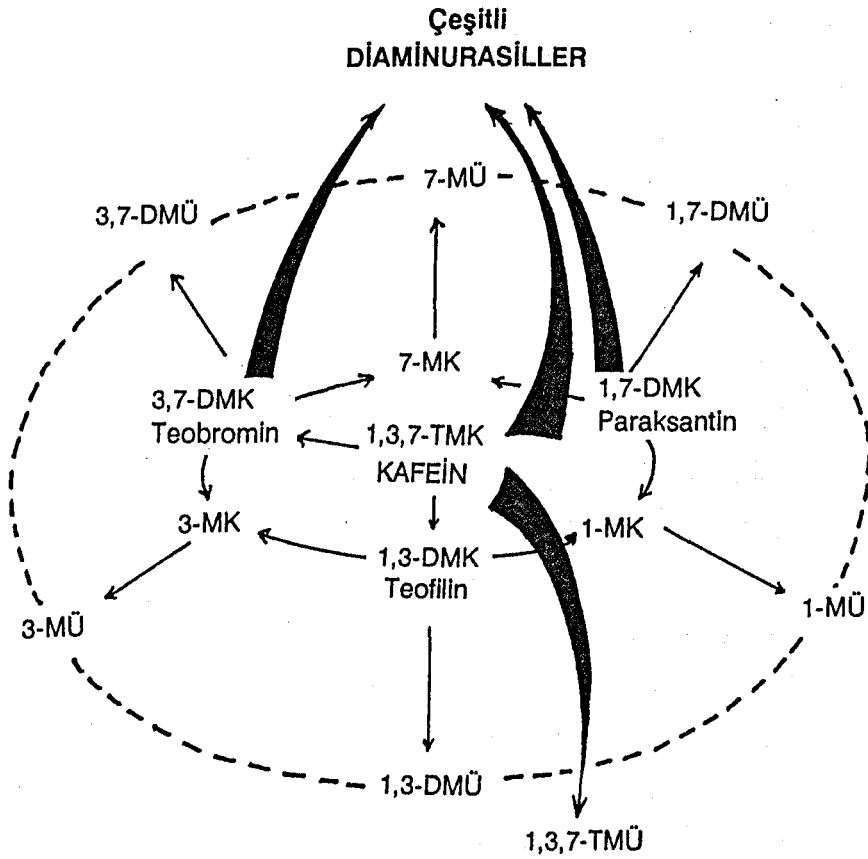
Metabolizması: Kafein karaciğerde değışime uğrar ve birbirini izleyen ve tamamlayan kompleks reaksiyonlar sonucu çeşitli metabolitler oluşur. Bu metabolitlerin büyük bir kısmı, kafeinden daha çok oranda olmak üzere idrarda atılırlar (28,29). Kafeinin idrarda atımı, idrar pH'sı veya plazma kafein konsantrasyonundan etkilenmez (30).

Hayvan çalışmalarında kafeinin diğerk dimetilksantinlere dönüştüğü gösterilmiştir. Bunlar teofilin (1,3-DMK), paraksantin (1,7-DMK), teobromin (3,7-DMK), 1,3,7 trimetilürik asit (1,3,7 TMÜ) ve 6-amino 5 (N-formil-metilamino) - 1,3 - dimetilurasildir (31).

Kafeinin demetilasyona uğrayarak, dimetilksantin formlarına dönüşümünü, sitokrom P-450 monooksijenaz enzimi katalize etmektedir (32,33). Ayrıca trimetilürik formuna oksidasyonunu da bu enzimin katalize ettiğı düşünölmektedir. Kafeinin diaminourasil türevine dönüşümündeki hidroksilasyon reaksiyonundaki metabolik yol ise henüz çözülememiştir (27).

Kafeinin, farmokinetiği ve plazma metabolitleri açısından; erkek ve kadınlar, hatta oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan kadınlar arasında çeşitli farklılıklar gösterdiği dikkati çekmektedir. Altı ay veya daha uzun süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda, kafeinin katabolizma hızının, erkekler ve diğer kadınlara göre daha yavaş olduğu görülmüştür (12).

Kafeinin metabolizması şematik olarak Şekil 3 de gösterilmiştir.



Şekil 3: Kafeinin Metabolizması ve Önemli Metabolitleri

(MK: Metilksantin, MÜ : Metilürat, DMÜ: Dimetilürat,
DMK: Demitilksantin, TMÜ: Trimetilürat)

Kafeinin metabolik klirensi türlere göre değişiklik göstermektedir. İnsanlar-
da ve tavşanlarda metabolizma sonucu oluşan birincil metabolit paraksantin iken
maymunlarda teofilin, farelerde teobromindir (13). Aynı zamanda idrarda atılan
metabolitler de türlere göre farklılık göstermektedir. İdrar ile atılan önemli metabo-
litler; 1-metilürik asit, 5-asetilamino-6-amino-3-metil ürasil ve 1 metilksantindir.
İnsan idrarında ise bunların haricinde, asetile diamino ürasil türevi de bulunmak-
tadır (13,34).

Plazmadaki kafeinin yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık olarak 5-6 saat, klirens
hızı ise 80 mL/kg/saattir (27). Kafeinin organlardaki (beyin, böbrek, karaciğer,
kas vb) maksimum yarılanma ömrünün 3 saat olduğu gösterilmiştir (29). Yeni
doğmuş bebeklerde kafeinin metabolizması yavaştır, yarılanma ömrü 3-4 gün, kli-
rens ise 8-9 mL/kg/saat olarak bulunmuştur (35). Ayrıca yeni doğanda kafeinin
% 80'ni hiç değişmeden idrarla atılmaktadır.

Sağlıklı yetişkin bireylere 140 mg kafein içeren 1-2 fincan kahve (2 mg/kg)
verildikten hemen sonra plazma konsantrasyonundaki artış 2.5 mcg/mL, 6 saat
sonra ise 1.2 mcg/mL olarak bulunmuştur (27). Yaş, sigara içme, gebelik duru-
mu, karaciğer hastalıkları, oral kontraseptif kullanımı kafeinin yarılanma ömrüne
ve klirens hızına etki edebilmektedir. Sigara içilmesi kafein klirensini önemli ölçü-
de arttırmaktadır (36). Yarılanma ömrü 5-6 saatten, 3-4 saate; klirens hızı ise
80'den 155 mL/kg/saat'e yükselmektedir. Bu durumun, sigaradaki bazı bileşen-
lerin kafeinin biyo değişimindeki enzimleri arttırmasından kaynaklandığı düşünül-
mektedir. Gebelerde, ikinci ve özellikle üçüncü trimester dönemlerinde, kafeinin
yarılanma ömründe artışın oluştuğu ve klirensin azaldığı gözlenmiştir (37).

Kahve, Kafein ve Kardiyovasküler Hastalıkların Etkileşimi

Kahve Tüketimi ve Koroner Kalp Hastalığı Riski ile İlişkili Araştırmalar

Gelişmiş ülkelerde koroner hastalıklar ve kahve içimi prevalansının yüksek
olması; kahve kullanımının koroner hastalıklar için risk etmeni olabileceğini
düşündürmekle birlikte sonuçlar çelişkilidir. Çok sayıdaki araştırmanın sonucu
bu ilişkiyi desteklerken, bir o kadarı da reddetmiştir (38-43).

Paul ve arkadaşları (39), 1963'de 1989 erkek işçi üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, kahve tüketimi ile klinik koroner kalp hastalığının gelişmesi arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Boston çalışması olarak bilinen iki çalışmada da yine kahve tüketiminin akut myokard infarktüs riski ile pozitif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (40,41). Başlangıçta Boston bildiriminde, sigara içimi dikkate alınmaksızın 276 hasta ve 1104 karşılaştırmalı kontrolde, günde 6 fincandan fazla kahve tüketilmesinin myokard infarktüs riskini iki kat arttırdığı saptanmıştır (40). Bu çalışmada myokard infarktüs veya diğer risk faktörleri konusunda bilgi toplanmamıştır. Diğer çalışma Jick ve arkadaşları (41), tarafından 440'ına myokard infarktüs tanısı konulmuş ve hastanede yatmakta olan toplam 12759 hasta üzerinde yapılmıştır. Günlük 1-5 fincan kahve içildiğinde risk % 60 artarken, 6 ve daha fazla fincan kahve içildiğinde ise % 120 oranında artış göstermiştir. Bu ilişki incelenirken yaş, cinsiyet, önceki koroner hastalık durumu, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, şişmanlık, diyabet, sigara içimi gibi diğer risk faktörleri de dikkate alınmıştır. Dawber (44), yukarıda özetlenen Jick ve arkadaşlarının (41) çalışmasında kontrol grubu olarak hastanedeki hastaların kullanılması (kronik durum) nedeniyle seçimin önyargılı olabileceğini bildirmiştir. Böyle bir grup, oldukça fazla sayıda gastrointestinal veya diğer hastalıkları bulunan kişi içerdiğinden, kahve tüketimlerinin etkilenebileceğini, bu tespitin deneklerin hastaneye yatmadan önceki kahve tüketim (akut durum) düzeylerini yansıtmayacağını belirtmiştir. Buna karşın, Jick bu savı reddederek akut ve kronik durumda sonuçların etkilenmeyeceğini savunmuştur (45).

Yapılan bir prospektif çalışmada da yine yaş, sigara içimi, hipertansiyon düzeyi ve sınırdaki kolesterol düzeyine göre düzeltme yapıldığında günde 5 fincan veya daha fazla kahve içenlerde, kahve içmeyenler ile karşılaştırıldığında koroner kalp hastalığı riski gelişimi 2.5 kat fazla bulunmuştur (46). Benzer şekilde kafein içeren kahvenin, günde en az 5 fincan içilmesiyle myokard infarktüs riskinin iki kat artış gösterdiği saptanmıştır (47). Legrady ve arkadaşlarına (48), göre günde 6 fincanın üzerinde kahve içilmesi, koroner kalp hastalığından ölüm riskini arttırmaktadır. Kuzey İtalya'da 1983-87 tarihleri arasında hastane koşullarında, 262 akut myokard infarktüslü kadın ve 519 akut sindirim sistemi bozukluğu olmayan

kontrol üzerinde, çalışma yapılmıştır. Aşırı kahve içenler ile myokard infarktüs riski arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Relatif risk = 2.7). Sigara içilmesi ve diğer ilgili özelliklerden sonra; relatif risk günlük 3 fincan kahve içimi için artış göstermezken, 4 veya daha fazla fincan kahve tüketimi için yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, riskin yaygın fakat tamamen kahveye ait olmadığı, sigara içiminin de etkili olduğu sonucuna varılmıştır (49). Sigara ile birlikte kahve içilmesinin serum kolesterolünü arttırdığı fakat kahvenin tek başına kan lipidlerindeki değişiklikte etkili olmadığı saptanmıştır (50). Sigaradaki nikotinin serum kolesterol düzeyini arttırdığı da bilinmektedir (10).

Takip eden yıllarda yapılan birçok retrospektif (51-54) ve prospektif çalışmada (42,43,55), kahve tüketimi ve myokard infarktüs arasında ilişki gözlenememiş ve kahve tüketimi bu hastalık için bir risk etmeni olarak tanımlanmamıştır.

Rosenberg ve arkadaşları (54,56), 30-49 yaş grubunda, 980 kontrol ve 487 myokard infarktüs geçirmiş hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada kahve içilmesi ile myokard infarktüs arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuçta, ilişkinin zayıf ve belirgin olmadığını gözlemlemişlerdir. İsveç'te 855 erkek üzerinde prospektif çalışma yapan, Tibblin ve arkadaşlarına (42), göre ise kahve tüketimi; öldürücü olmayan myokard infarktüs, öldürücü myokard infarktüs veya tüm bu vakalardan ölümden, fazla bir değer taşımamaktadır. 16911 erkek üzerinde 11.5 yıl süre ile yapılan bir çalışmada iskemik kalp hastalığından ölenlerin sayısı 721 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte kahve tüketimi ile iskemik kalp hastalıklarından ölüm arasında ilişkinin bulunmadığı görülmüştür (57). Benzer şekilde, kahve içimi ile total koroner kalp hastalığı, angina pectoris ve myokard infarktüs nedeniyle ölüm arasında ilişki bulunamamıştır. Böylece kahve içilmesinin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (58). Grobbee ve arkadaşları (59), yaptıkları çalışmada kafein içeren kahvenin tüketimindeki artış ile koroner kalp hastalığı veya kardiyovasküler hastalık riskinin artması arasında ilişkinin olmadığını göstermişlerdir. Yine benzer şekilde Heyden ve arkadaşları (55), da beyaz kadın ve erkekler ile siyah erkeklerde koroner kalp hastalığından ölüm ile yüksek ve düşük düzeyde kahve tüketimi arasında, önemli bir ilişkinin bulunmadığını saptamışlardır.

Koroner hastalıklar ile kahve tüketiminin ilişkisinde bazı faktörler sözkonusudur. Yaş, cinsiyet, ırk, sigara içilmesi, alkol alımı, eğitim, geçirilmiş veya devam eden kalp hastalıklarını içeren yedi faktörün kahve tüketimi ile pozitif ilişkisinin olduğunu saptanmıştır (11). Puccio ve arkadaşları (60), Kaliforniya'da yaşayan yaşlılarda, kahve içme alışkanlığının, koroner kalp hastalığında risk faktörleri olduğu düşünülen birçok değişken ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Erkekler kafeinli kahve içerken, kadınların daha çok kafeinsiz kahve içtikleri görülmüştür. Erkeklerin kafeinli kahve tüketimi yaş ile birlikte azalmaktadır. Ayrıca normal kahve (kafeinli) içicilerinin daha fazla alkol içtikleri, diyetsel kolesterol ve doymuş yağ asitlerini daha fazla tükettikleri, sürekli sigara içtikleri ve fiziksel aktivitelerinin daha az olduğu görülmüştür. Hawaii'de yaşayan 7705 Japon erkeğinde, 6 yıl süreyle koroner kalp hastalığı riski ve kahve tüketimi incelenmiştir. Kahve içilmesi ve risk arasında pozitif ilişki olmasına karşın, sigara içimi hesaba katıldığında ilişki istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur (61). Kahve ve total koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki; kahve tüketimi ve sigara içimi arasındaki pozitif ilişki ile önemli hale gelmektedir. Rosengren ve arkadaşı (62), yaptıkları prospektif çalışmada, sigara içmeyen ağır kahve tüketicilerinde koroner kalp hastalığı insidansında gözlenen artış eğiliminin zayıf ve belirgin olmadığını vurgulamışlardır.

Görüldüğü gibi myokard infarktüste önemli risk faktörlerinden olan sigara içimi ve kahve tüketimi, aralarında güçlü bir şekilde ilişki bulunan alışkanlıklar olarak tespit edilmiştir (43,63). Bu nedenle kahve ve koroner kalp hastalıkları konulu çalışmaların bulguları arasındaki farklılığın, sigara içme alışkanlıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca farklı bulguların kontrol deneklerinin seçiminden de kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (44).

Orta yaş grubunda yüksek koroner kalp hastalığı riski olan erkeklere beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri ve sigarayı bırakmalarının önerilmesi myokard infarktüs oluşmasını ve ani ölümü belirgin şekilde azaltır (64). Myokard infarktüsü kişilerde kahve alımının günlük 4 fincanın altında sınırlandırılması önerilmektedir (11). Bununla birlikte, koroner arter hastalığı ile birlikte angina pectorisi olan hastalarda, günde 1-2 fincan kahvenin sağlığa zararlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (65).

Kahve Tüketiminin Serum Lipidlerine Etkisi

Birçok epidemiyolojik çalışmada, kahve tüketimi ile kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki tanımlanmıştır. DiyetSEL tüketim ve kahve içme sıklığı ile serum lipid düzeyleri arasındaki ilişki; eğitim durumu, sigara içimi, alkol tüketimi, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, şişmanlık, doymamış yağ alımı, kahve ile birlikte şeker ve krema tüketimi gibi birçok değişkenler gözönüne alınarak soruşturma yöntemiyle incelenmiştir. Bu çalışmaların bazılarında pozitif ilişki bulunmasına karşın (66,67), bazılarında negatif bir ilişki gözlenmiştir (68,69).

Davis ve arkadaşları (66), 9043 hipertansif yetişkinde, serum total kolesterol düzeyi ile kahve tüketimi arasında pozitif ilişkinin bulunduğunu göstermişlerdir. Bu ilişkide; yaş, ırk, cinsiyet, sigara içimi, ağırlık, fiziksel aktivite, stres ve eğitim düzeyi etkili olmaktadır. Buna karşın serum kolesterol düzeyi ile çay, kola tüketimi arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak, çay ve kola içicilerinin daha fazla hipokolesterolemik diyet tüketmiş oldukları düşünülmektedir. Benzer şekilde 24 saat öncesine dönülerek soruşturma yöntemi ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, ortalama kahve ve çay tüketimi sırasıyla 3.4 ve 1.8 fincan/günde olarak bulunmuştur. Kafein kaynağı olan çay ve kola ile serum kolesterolü arasında ilişki gözlenmemesine karşın, kahve tüketimi ile serum kolesterol düzeyi arasında belirgin pozitif ilişki bulunmuştur (70).

Bir çalışmada 77 Amerika'lı bireyin üç gün süreyle kahve tüketimi kaydedilmiştir. Kahve tüketiminin günde iki fincandan fazla olması ile plazma total kolesterolü, LDL-kolesterolü ve apolipoprotein B konsantrasyonundaki artış ilişkili bulunmuştur (71). Bu durumun kardiyovasküler hastalık riskini artırıcı faktör olduğu vurgulanmıştır. Klatsky ve arkadaşları (72), tarafından da çok kahve içen kadın ve erkeklerde total serum kolesterolünün yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır, fakat bu çalışmada tüketilen kahvenin türü, spesifik hazırlama metodu, içerken eklenen süt, şeker veya diğer öğelerin ilavesi konusunda bilgi toplanılmamıştır. Koroner arter hastalık riskini azaltmak amacıyla kahvenin yasaklanması için yeni kanıtlara gereksinme olduğu sonucuna varılmıştır.

Thelle ve arkadaşları (67), kahve tüketiminin serum total kolesterolü, HDL-kolesterolü ve trigliserit düzeyleri üzerindeki etkisini, 20-54 yaşları arasında 7368 erkek ve 7213 kadında incelemişlerdir. Her iki cinste de adipozite, fiziksel aktivite, alkol tüketimi, sigara içimi gibi faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra kahve tüketimi, total kolesterol ve trigliseritler ile pozitif ilişki, sadece kadınlarda HDL-kolesterolü ile negatif ilişki bulunmuştur. Kronik kahve tüketicilerinde, total kolesterol düzeyinin değişmesinde, birincil faktörün kahve olduğu düşünülmüştür (67). Koroner kalp hastalığına meyilli olan duyarlı kişilerde kahve tüketiminin lipolizisi uyardığı ve bunun sonucunda kolesterol düzeyinin arttığı bildirilmiştir (67).

Günde 9 veya daha fazla fincan kahve içenlerde ortalama kolesterol düzeyi, içmeyenlere göre erkeklerde 0.67 mmol/L, kadınlarda ise 0.60 mmol/L daha fazla bulunmuştur. Bønaa ve arkadaşları (73), da demlendirilmiş kahve tüketiminin yaygın olduğu (% 68) Tromsø'da günde 9 ve daha fazla fincan kahve içilmesinin total kolesterol konsantrasyonunu, hiç kahve içmeyenlere göre, erkeklerde 0.52 mmol/L, kadınlarda 0.40 mmol/L arttırdığını saptamışlardır.

Demlendirilerek hazırlanan kahvenin diğer hazırlama yöntemlerine göre daha fazla hiperkolesterolemik etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu tür kahvenin diğer değişkenler kontrol edildiğinde, serum kolesterolünü erkeklerde % 8, kadınlarda % 10 arttırdığı görülmüştür. Filtre kahve tüketimindeki artışın kolesterol düzeyini arttırması, sadece kadınlarda belirgin kalmıştır (74). Finlandiya'da yapılan epidemiyolojik çalışmada ise demlendirilmiş kahve içenlerde serum kolesterolü, filtre kahve içenlerden belirgin şekilde daha yüksek (sırasıyla erkeklerde 6.37'ye karşın 6.02 mmol/L, kadınlarda 6.22'ye karşın 5.84 mmol/L) bulunmuştur (75).

Bazı çalışmalarda benzer karmaşık değişkenlere göre yapılan çoklu regresyon analizinde, erkek ve kadınlarda herbir fincan kahve tüketimi serum kolesterolünü sırasıyla 1.6 mg/dL ve 1.3 mg/dL arttırmıştır (76). Japon erkeklerinde artış 0.9 mg/dL (70), batı erkeklerinde ise 0.18 mg/dL olarak saptanmıştır (72). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise serum kolesterolündeki farklılığın hiç kahve içme-

yenler ile karşılaştırıldığında, günde 1-3 fincan içenlerde 3.4 mg/dL, 4-5 fincan içenlerde 5-8 mg/dL ve 5 fincanın üzerinde içenlerde ise 9.6 mg/dL olduğu bulunmuştur (77).

Kahve tüketimi ve kolesterol düzeyi arasındaki ilişkinin ülke, yaşam şekli, diyet veya uygun beden ağırlığı gibi etmenlere bağlı olarak, kahvenin kendi bileşenlerinin etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (78). Ayrıca cinsiyet, yaş faktörleri de önemli kriterler arasındadır (51,79).

Kahve ile kolesterol arasındaki ilişkinin çok kahve içen kişilerin aterojenik diyeti daha fazla tüketmelerinden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda her iki cinste de, kahve tüketimindeki artış ile birlikte enerjinin yağdan gelen yüzdesinde, doymuş yağ ve kolesterol tüketiminde artış görülmüştür (76,80). Güney Norveç'te 35-49 yaşları arasında 11912 erkek ve 12328 kadında kahve ve diyet alışkanlıkları ile serum kolesterol düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır (80). Serum kolesterolü ile tereyağ, katı margarin ve kahve tüketimi arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğu saptanmıştır. Çok kahve içenlerde toplam yiyecek ve yağ tüketiminin de yüksek olduğu ayrıca çok derecede doymamış/doymuş yağ asitleri oranının daha düşük olduğu bulunmuştur. Yine Norveç'te yapılan bir çalışmada, yüksek serum kolesterolü ile yüksek kahve tüketimi, tereyağ veya katı margarin kullanımı, düşük yağ içermeyen sütün içilmesi ve düşük ekmekek tüketimi ilişkili bulunmuştur (81). Buna karşın Belçika'da yapılan epidemiyolojik çalışmada günde en az 3 fincan kahve içen erkeklerde, hiç içmeyenlere göre serum total kolesterol düzeyi ortalama 4 mg/dL daha yüksek olmakla birlikte diyetdeki yağ tüketimi ile serum kolesterol düzeyi arasında bir ilişki gözlenmemiştir (82).

Federal Almanya Cumhuriyeti'nde, 395 genç (18-24 yaş) ve 385 yaşlı (65-74 yaş) bireyin kahve tüketimi ile serum lipid ve lipoproteinleri incelenmiştir. Beden kitle indeksi, aktivite düzeyi, sigara içimi, toplam enerji alımı, diyetel yağ, balık, süt, çay, alkol tüketimi ve oral kontraseptif kullanımına göre düzeltme yapıldığında, sadece genç erkek grubunda kahve tüketimindeki artış ile total serum kolesterolü ve LDL-kolesterolünün belirgin şekilde artış gösterdiği saptanmıştır (51). Kahveyi fazla içenlerin, domuz eti ve sert alkollü içki tüketimlerinin fazla,

salata ve meyve tüketimlerinin ise daha az olduğu görülmüştür. Yaşlılarda kahve tüketimi ile kolesterol düzeyleri arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (51). Bununla birlikte İsrail’li erkekler üzerinde yapılan araştırmada, düşük (hiç içmeyen) ve yüksek (5 fincan/gün) düzeyde kahve içenler arasındaki farklılık, 20-39 yaş grubunda 28.7 mg/dL, 40-69 yaş grubunda ise 18.4 mg/dL olarak bulunmuştur (83).

Mathias ve arkadaşları (79), kahve tüketiminin erkeklerde plazma kolesterolünü etkilememesine karşın, kadınlarda plazma kolesterolünü artırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Avusturalya’da 4757 kişi üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada erkekler hariç kadınlarda serum kolesterol düzeyleri, kahve tüketimi ile belirgin şekilde ilişkili bulunmuştur (84). Framingham çalışmasında da erkeklerde kahve ile total kolesterol ve VLDL-kolesterolü arasında belirgin negatif bir ilişkinin olduğu, kadınlarda ise kahve ile LDL-kolesterolü arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir (85). Lipid profilindeki tutarsız etkilere rağmen, kahve içimi ile primer veya sekonder kardiyovasküler hastalıklarda artış oluşmamıştır. Yukarıdaki çalışmaların tersi olarak Kark ve arkadaşları (86), Kudüs’te yaptıkları çalışmada kahve tüketimi ile plazma kolesterolü ve LDL-kolesterolü arasındaki doğrusal ilişkinin sadece erkeklerde olduğunu göstermişlerdir. En yüksek ve en düşük tüketim karşılaştırıldığında toplam kolesterol düzeyindeki artış % 11 olarak bulunmuştur. HDL düzeyleri ise sadece kahve içen kadınlarda artmıştır.

Yukarıdaki araştırmalarda özetlenenin tersi sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur. Little ve arkadaşları (87), sadece koroner hastalığı bulunan grupta, günlük kahve tüketimi ile serum kolesterolü arasında pozitif bir ilişki bulunmuşlar fakat bu ilişkiyi sağlıklı kontrollerde gözlememişlerdir. Kahvenin içermiş olduğu öğelerden dolayı hassas kişilerde serum lipidlerini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Tuomiletho ve arkadaşları (68), kahve tüketimi ile serum kolesterolü arasında çok az düzeyde pozitif bir ilişkinin bulunduğunu, bu etki mekanizmasında kafeinin yer almadığını belirtmişlerdir. Schwarz ve arkadaşları (69), ise Avusturya’lı 1203 kadın ve erkekte yaptıkları incelemede, kahvenin kan lipid ve lipoproteinleri üzerine zararlı etkisinin olmadığını göstermişlerdir, fakat bu çalışmada sigara

ra içimi konusundaki veriler yetersiz olup, kahvenin hazırlanış yöntemi, kafeinsiz kahve tüketimi kaydedilmemiştir.

İnsanlarda kahvenin serum lipidlerini artırıcı etkisi ile ilgili deneysel çalışmaların bir kısmı sağlıklı gönüllüler, bir kısmı ise hiperkolesterolemik bireyler üzerinde yapılmıştır.

Bellet ve arkadaşları (88), tarafından yapılan klinik çalışmada, 34 sağlıklı erkekte kafeinin serum kolesterol düzeyi üzerinde, belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Günlük 4-6 fincan kahve içme alışkanlığı olan 25-45 yaşları arasında 23 kadın ve 22 erkeğe 6 hafta süre ile 5 fincan normal kahve veya 5 fincan kafeinsiz kahve verilmiştir. Normal kahve tüketildiğinde ortalama serum kafein konsantrasyonu, kafeinsiz kahveye göre 16 kat yüksek bulunmakla birlikte, serum lipid düzeyleri etkilenmemiştir (89). Benzer şekilde kahve, alkol ve sigara alışkanlığı olmayan bireylere, bir kerede 200 mg kafein içeren kahve verilerek 15, 60 ve 80 dakika sonraki plazma kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterolü, plazma apolipoprotein A,B değeri incelenmiştir. Kısa dönemlik bu çalışmada da sonuçlar, sağlıklı bireylerde kahvenin akut tüketiminin tek başına plazma lipoprotein profilinde etkili olmadığını göstermiştir (90).

Bir çalışmada farklı olarak 20 bireye günlük 8-12 fincan kafeinsiz kahvenin 20 gün süresince tüketilmesi sonucunda, ortalama kolesterol düzeyinde 24 mg/dL'lik bir artışın olduğu görülmüştür. Takip eden periyotta kafein içeren kahvenin verilmesi ile kolesterol düzeyinde azalma olmasına karşın halen başlangıç düzeyi olan 12 mg/dL üzerinde kaldığı saptanmıştır (9). Normal sağlıklı bireylerde kahve ve kafeinsiz kahve tüketilmesinden sonra plazma serbest yağ asitlerindeki değişme incelenmiştir. Kahve verilmesini takiben 3-4 saat sonra serum serbest yağ asitleri düzeyi artmasına karşın, kafeinsiz kahvede önemli bir değişiklik oluşmamıştır (91).

Arnesen ve arkadaşları (92), 17 gönüllü deneği iki gruba ayırmışlardır. Birinci grup ilk dört haftaya kahve tüketimi ile başlamış ve takip eden dört hafta boyunca kahve içmelerine izin verilmemiştir. İkinci gruba ise aynı uygulamanın

tersi yaptırılmıştır. Her iki gruptaki bireyler son bir haftada olağan kahve tüketimlerine devam ederek dokuz haftayı tamamlamışlardır. Bu çalışmada birinci grupta, ilk dört hafta kahve periyodunda serum kolesterolü aynı kalmış, kahve verilmediğinde ise 5.33 mmol/L'den 4.93 mmol/L'ye düşmüştür. İkinci grupta kahve içilmeyen periyotta kolesterol 5.78 mmol/L'den 5.52 mmol/L'ye düşmüş, kahve periyodunda ise 6.08 mmol/L'ye yükselmiştir. Son haftada her iki grup sınır değerlerde kalmıştır. Sağlıklı bireylerde günlük 6 veya daha fazla fincan kahve içilmesinin serum kolesterolünü arttırdığı sonucuna varılmakla birlikte kahve alımının ölçümü ve tüketilen kahvenin türü tam olarak standardize edilmemiş ve kahve ile kolesterol arasındaki doza bağlı yanıt analiz edilmemiştir.

Son çalışmalarda, miktarla birlikte hazırlama yöntemi de kaydedilmiştir. Aro ve arkadaşları (93), 31-40 yaşları arasında 42 hiperkolesterolemik deneğe farklı kahve tüketimi uygulamışlardır. Deneklere dört haftalık süre boyunca günde ortalama 8 fincan kaynatılmış kahve, onu takiben iki hafta, normal kahve tüketimine dönüşün ardından yine dört haftalık süre için filtre edilmiş kahve verilmiştir. Sonuçta demlendirilerek hazırlanan kahve, serum kolesterolünü arttırmasına karşın filtre edilmiş kahvenin böyle bir etkisine rastlanılmamıştır. Ayrıca kahvenin kafein haricinde lipid arttırıcı faktörleri içerebileceği düşüncesinden hareketle; 15 kg çekilmiş kahve 1350 L suda kaynatılıp, santrifüj edildikten sonra üstte kalan yağdan zengin kısım toplanıp, 10 gönüllüye, hergün 6-7 fincana eşdeğer miktarda, 6 hafta süresince verilmiştir. Çalışma süresince bireylerin LDL-kolesterol içeriğinin 0.85 mmol/L artış gösterdiği saptanmıştır (94). Hiperkolesterolemik erkeklerin fazla kahve tüketiminden sakınmalarının serum kolesterol düzeyinin düşürülmesinde etkin bir yol olabileceği ileri sürülmüştür. (95).

Kahve ve Kafeinin Kan Basıncına Etkisi

Kahve, kafein ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi incelemek için birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbirini desteklememektedir. Bazı çalışmalar, kahve tüketimi ile kan basıncı arasında ilişki olduğunu, bazıları ise böyle bir ilişkinin bulunmadığını göstermektedir. Kan basıncındaki değişme; hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki

ilişki nedeniyle oldukça önemlidir. Başlangıçtaki bölümde özetlendiği gibi kahve ve kafeinin myokard infarktüs veya öldürücü koroner kalp hastalığının etiyolojisinde etkisinin az olması, kan basıncındaki etkisinin de geçici ve belirgin olmadığını düşündürmektedir.

Önceki farmakolojik çalışmalarda, kafein verilmesinden sonra, kan basıncında değişikliğin oluşmadığı (96) veya çok az bir artışın olduğu (97), saptanmıştır. Benzer olarak kafeinsiz kahve ile karşılaştırıldığında, 4 mg/kg kafein içeren kahve verilmesinin kan basıncında küçük bir artışa neden olduğu görülmüştür (98).

Son çalışmalarda kafeinin akut olarak, kısa dönemde alınmasının kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir. Robertson ve arkadaşları (99), yaşları 21-30 arasında olan, sağlıklı 6 erkek ve 3 kadının, 21 gün boyunca kahve, çay ve kola gibi içecekleri tüketmelerine izin vermemişlerdir. Deneklere bu dönemin sonunda gece yarısından sonraki açlığı takiben, metilksantin içermeyen bir içecek ile tek dozda 250 mg kafein veya placebo verilmiştir. Kafein alımından 1 saat sonra, yani kafeinin plazma düzeyinin maksimum olduğu dönemde, kan basıncı ortalama 14/10 mmHg'ya yükselmiştir. Kalp atımında hafif bir düşme ve onu takiben artış görülmüştür. Ayrıca kafein, plazma renin aktivitesini % 57, norepinefrini % 75, epinefrini ise % 207 oranında arttırmıştır. Bununla birlikte günlük alışlagelmiş kafein alımının, benzer etkilere sahip olmadığı saptanmıştır. Yine bir çalışmada, 54 gönüllüye 24 saat kafein içermeyen diyet verildikten sonra, 2 fincan kahveye eşit miktarda kafein (2.2 mg/kg) verildiğinde, ortalama sistolik/diyastolik kan basıncı 9/10 mmHg artmıştır (100).

Normotensif bireylerde kahve içilmesinin, kafeinsiz kahve ile karşılaştırıldığında kan basıncını arttırması, kalp hızını azaltması ve plazma katekolaminlerinde artışa neden olması bu etkisinin, esas olarak kahvedeki kafeinden kaynaklandığını düşündürmektedir (101). Benzer şekilde 3-4 mg/kg kafein eşdeğeri kahve, kafeinsiz kahve ve kontrol içeceği, deneklere 3-8 hafta süresince verildiğinde kan basıncının kahve periyodunda, kafeinsiz kahveye göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kahve alımı bırakıldıktan sonra kan basıncı, kafeinsiz kahve alındıktan sonraki düzeye düşmüştür (102).

Yaşları 20-30 arasında, sigara içmeyen, kan basıncı değerleri 120/80 mmHg'nın altında olan 8 gönüllü erkekte; 4 hafta süre ile alınan günde 8 fincan normal kahve (504 mg kafein içeren) ve kafeinsiz kahvenin kan basıncına olan etkileri incelenmiştir. Normal ve kafeinsiz kahve, kan basıncını hemen yükseltmekle (sırasıyla 3 ve 5 mmHg) birlikte; bulgulardan uzun süreli fazla miktarda kahve içmenin, kan basıncına etkisinin çok az ve geçici olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç kafeine uyum sağlama ile açıklanmıştır (103). Sonuçta gençlerde sürekli olarak alınan fazla miktarda kahvenin, hipertansiyon için risk faktörü olmayacağı öne sürülmüştür.

Bazı raporlarda kafeinin baskılayıcı etkisinin olduğu, bu nedenle hipertansiyona katkıda bulunabileceği bildirilmiştir, fakat görüldüğü gibi gerek kısa dönem gerekse uzun dönemde kafein verilmesi kan basıncında kronik bir artış oluşturmamaktadır. Düzenli kafein tüketmeyen kişiler, kafeine maruz kaldıklarında kan basıncının hafif arttığı, fakat tolerans geliştikten sonra kan basıncının hızla başlangıç değerine döndüğü düşünülmektedir (104). Nitekim Izzo ve arkadaşları (105), yaşın ve kronik kafein kullanımının (yaklaşık 300 mg/gün) kardiyovasküler etkisini incelemişler ve kan basıncının yaşlılarda gençlerden, kafein kullanmayanlarda kullananlardan daha fazla artış gösterdiğini saptamışlardır. Kafein; yaşlı ve kafein kullanmayanlarda sistolik kan basıncını ve kalp hızını artırırken, bu etki yaşlı fakat kafein kullananlarda kaybolmuştur. Sharp ve arkadaşları (106), kafein kullanımının; kurşun birikimi ve fizyolojik etkilerinden (katekolaminlerde olduğu gibi) dolayı, kan basıncında belirgin farklılıklara neden olduğunu saptamışlardır. Kahve tüketimi ile kurşun birikimi arasında farmakolojik bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. Kafeinin katekolamin salınımına neden olarak kan basıncını arttırdığı, fakat bu etkinin olağan kahve tüketen kişilerde tolerans gelişmesinden dolayı gözlenmediği sonucuna varılmıştır.

Kafein ve egzersizin kan basıncının düzenlemesindeki birleşik etkisi, yaş ortalaması 27 olan, 34 sağlıklı normotensif erkek birey üzerinde incelenmiştir. Kafein (3.3 mg/kg) veya placebo verildikten sonra, 1 saat süreyle bisiklet egzersizi yaptırılmıştır. Placebo ve kafein verilen günler karşılaştırıldığında, bazı kişilerde kafeinin egzersiz ile birlikte sistolik ve diyastolik kan basıncını arttırdığı sap-

tanmıştır. Bu çalışmada kafeinin baskılayıcı etkisinin; kardiyak çıkıştan daha çok, damarsal direnci arttırmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (107).

Sınırdaki ve orta derecede hipertansiyonlu bireylerde kafein büyük baskılayıcı güç olarak görülmektedir. Bununla birlikte bir çalışmada, kafeinin günde 3 kez öğünle birlikte 250 mg olarak uzun dönem verilmesinin, sınırdaki hipertansiyonlu kişilerde kan basıncını belirgin şekilde arttırdığı, fakat plazma katekolamin ve renin aktivitesi ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (108).

Kahvenin kan basıncını etkilemesinde sigara içilmesi de dikkate alınmıştır. Orta derecede hipertansiyonlu deneklerde, iki sigara içilmesinden (3.4 mg nikotin) sonra kan basıncı 15 dakikalık sürede 10/8 mmHg artarken, kahve içilmesinden (200 mg kafein) sonraki birinci ve ikinci saatlerde 10/7 mmHg'nın üzerine çıkmıştır. Kahve ve sigara birlikte alındığı takdirde ise kan basıncında 5'inci dakikadan 120'inci dakikaya kadar artış oluşmuştur. Kan basıncı iki saatlik periyotta, placebo alanlardan ortalama 11/8 mmHg daha yüksek bulunmuştur (109). Bir başka çalışmada ise sigara ve kahvenin subakut dozunun kan basıncı ve kalp atımını değiştirmedığı bildirilmiştir (110). Kahve ve kafeinin kan basıncında oluşturduğu etkinin geçici olması, birkaç epidemiyolojik çalışmada kafein tüketimi ve kan basıncı arasında ilişki bulunmamasının nedenini açıklayabilir (111). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda kahve tüketiminin, kan basıncını arttırdığı bildirilmesine karşın, bu artışın düşük düzeyde olduğu ve güçlü bir katkısının olmadığı sonucuna varılmıştır (111,112).

Kahve ve Kafeinin Aritmiye Etkisi

Koroner kalp hastalığı ve kahve arasındaki ilişki incelenirken, kafeinin aritmogenik etkisi de dikkate alınmalıdır. Bu konudaki çalışmaların sonuçları da karmaşıktır (113, 114). Günlük 300 veya 500 mg kafein (5-6 fincan kahveye eşdeğer) alınmasının, ventriküler aritminin sıklık ve şiddetini arttırmadığı saptanmıştır (115,116). Ventriküler ekstrasistollere, günlük 9 veya daha fazla fincan kahve tüketenlerde rastlanılmıştır. Sonuçta orta derecede kafein alınmasının normal ve iskemik kalp hastalıklı bireylerde kardiyak aritminin sıklığını ve şiddetini arttırmadığı görüşüne varılmıştır (116).

Kahve-Kafein ve Kanser Etkileşimi

Malignansi ile ilişkili epidemiyolojik çalışmaların bazılarında kahve tüketimi, bazılarında ise kafein tüketimi incelenmiştir. Kahve veya kafeinin çeşitli kanser türleri ile olan ilişkisi de araştırılmıştır.

Mesane Kanseri : Wynder ve Goldsmith (5), erkek ve kadınlarda kahve içilmesi ile mesane kanseri arasında pozitif ilişkinin bulunduğunu ve relatif riskin erkeklerde hafif yüksek olduğunu saptamışlardır. Mettlin ve Graham'ın (117), retrospektif çalışmasında ağır kahve tüketicilerinde mesane kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Bir başka vaka-kontrol çalışmasında; 445 kanserli hasta (345 erkek, 100 kadın) ve 451 kontrolde, kahve tüketimi ile alt üriner sistem kanseri (> % 90 mesane) arasındaki ilişki incelenmiş ve doza bağlı ilişki olmamakla birlikte, relatif riskin sadece kadınlarda belirgin olduğu saptanmıştır (118).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (119,120). Risch ve arkadaşları (119), 1979-82 yılları arasında Edmonton, Kalgari, Toronto, Kingston ve Kanada'da yaşayan toplam 792 bireyin diyet hikayesi ve diğer yaşam şekli ile ilişkili bilgileri toplamışlardır. Dört çeşit kahvenin (telve, instant, dekafeinize instant kahve, espresso) yanısıra yapay tatlandırıcıların veya düşük kalorili yiyeceklerin mesane kanseri riskinin gelişmesi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. İspanya'da 58 kanserli vaka ve 116 kontrolde yapılan çalışmada kahve tüketimi ile riskin artmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kontrollerin vakalardan daha fazla kahve içtikleri gözlenmiştir (120). Çalışmada, sadece meslekleri nedeniyle karsinojen öğelere maruz kalan özellikle boya, matbaa ve tekstil sanayinde çalışanlar ile mesane kanseri riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Genelde çalışmaların sonucunda doz arttıkça mesane kanseri riskinin arttığını gösteren bir işaret yoktur. Bu gerçeğin ışığı altında kahvenin mesane kanserlerinde direkt neden olmadığı fakat indirekt olarak diğer faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(7).

Pankreas Kanseri: Son alışmalar kahve tknetimi ve pankreas kanseri üzerinde odaklaşmıştır. Kahve ve pankreas kanseri arasındaki ilişki 1981’li yıllarda yayınlanmıştır. MacMahon ve grubu (121), pankreas kanseri ile alkol, sigara kullanımı veya kahve tknetimi arasında şaşırtıcı bir ilişkinin bulunduğunu saptamışlardır. 369 vaka ve 644 aynı yaş ve cinsiyette kontrol ile karşılaştırma yapıldığında kahve tknetimindeki artışın, pankreas kanseri riskini arttırdığı bulunmuş ve doza bağlı bu ilişki sigara içilmesine göre düzeltme yapıldığında değişmemiştir. Pankreas kanseri ile sigara içimi, alkollü içecekler veya çay arasında zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur. Nomura ve arkadaşları da (6), kahve alımı ve pankreatik kanser arasındaki bu pozitif ilişkiyi desteklemişler fakat diyabet yağ tknetimi vb diğer güçlü etkileyici faktörlerin de hesaba katılması gerektiğine değinmişlerdir. Lin ve Kessler (122), ise kafeinsiz kahvenin de pankreas kanseri ile ilişkisi olduğunu göstermişler ve buradan kahvedeki bir veya daha fazla bileşenin veya kontaminatların, pankreas kanseri riskine katkıda bulunabileceğine dikkat çekmişlerdir. Kahvenin dekafeinize yapılma işlemi sırasında trikloro etilen gibi ekstre edici czclerin etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada kahve tknetimi ve pankreas kanseri arasında negatif ilişki bulunmuştur (123). Harvard niversitesinde 50.000 erkek oğrenci üzerinde yapılan çalışmada, 16-50 yıllık sürede 126 kişi kanserden ölmüştür. Sonuçlar sigara içilmesi ile pankreas kanseri arasında ilişki bulunduğunu göstermekle birlikte, sigaraya göre düzeltme yapılmadan önce veya sonra kahve içilmesi ile pankreas kanseri arasında ilişki bulunamamıştır (124).

Diğer Kanser Türleri : Ghandirian ve arkadaşları (125), şimdiye kadar yapılan hiçbir çalışmada diğer araştırmacıların, kahve içme alışkanlıkları ve ürün-tsn incelemediklerini bildirmişlerdir. alışmalarında, kahvenin açken tknetilmesinin risk oluşturabileceğini, fakat bunun istatistiksel açıdan önemli olmadığını göstermişler ve eğer risk varsa da bunun kahvenin oğn ile tknetilerek önlenilebileceğini savunmuşlardır.

Over, meme, kalın bağırsak kanseri vb bir çok kanser türü ve kahve tüketimi arasındaki ilişki de incelenmiştir (7,126-129). Hepsinin de ortak sonucu, ilişki olsada olmasada kahvenin nedensel bir etken olmadığı ve bu konuda kesin bir şey söylenebilmesi için daha çok çalışmanın yapılması gerektiğidir (126, 127, 129, 130). Bununla birlikte kahvenin safra asitleri ve/veya nötral sterollerin atımını arttırıcı öğeler içermesinden dolayı serum kolesterolünü arttırdığı fakat kolon kanseri riskini azalttığı (131), yine kafein veya kahve tüketiminin hücre farklılaşmasının teşvik edilmesine yardımcı olarak tümör gelişimini yavaşlattığı (132), görüşleri de mevcuttur.

Kahve ve kafeinin, karsinogenetik etkisi deney hayvanlarının içme sularına eklenerek incelendiğinde; kafeinin yüksek düzeyinin tümör insidansını düşürdüğü, kahvedeki okside fenolik bileşenlerin nitritlerden nitrozamin oluşumunu katalize ettiği veya kafein uygulamasının hiçbir tümör türü insidansında belirgin bir artışa neden olmadığı gibi çelişkili sonuçlara da varılmıştır (133).

Kahve ve Kafeinin Vücut Sistemlerine Etkileri

Gastrointestinal Sisteme Etkileri: Kahve ve kafeinin, gastrik mukozal hücrelerdeki fosfodiesteraz aktivitesini inhibe ederek, gastrik asit ve pepsin salınımını arttırdığı düşünülmektedir (134, 135). Ayrıca duyarlı kişilerde mide ekşimesine neden olabilmektedir (136). Kahve ve dekafeinize kahve gastrik asit ve pepsin salınımını, sadece kafeinden daha fazla uyarmaktadır (134). Buradan kahvedeki kafein haricindeki diğer bileşenlerin gastrointestinal sistemde etkili olabileceği düşünülmüştür. Gastrik salgının artması ülserin gelişmesine katkıda bulunabilir, fakat bu konuda yeterli kanıtlar elde etmek için daha çok çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Renal Etkileri : Kafeinin böbreklerde diüretik etkisi vardır. Kafeinin total idrar volümündeki artış nedeniyle mineral atımını arttırdığı saptanmıştır. (137, 138). Normal sağlıklı bireylerin diyetlerine 3 veya 6 mg/kg kafein eklenmesi; idrarda magnezyum, kalsiyum, sodyum, potasyum atımına neden olmuştur (139, 140). Mineral atımındaki artışın idrara fazla çıkmaktan daha çok idrardaki mineral konsantrasyonundaki artıştan ve kafeinin kalsiyum, magnezyum, sod

yum, reabsorpsiyonunu etkilemesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (139). Eğer adolesanlar süt yerine kafein içeren içecekleri tüketirlerse düşük kalsiyum alımı ve kalsiyum kaybı sonucu kemik mineralizasyonunun bozulduğu, ilerki yaşlarda osteoporozis oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir (140). Bir epidemiyolojik çalışmada ise ağırlık, sigara, alkol ve östrojen kullanımı gibi diğer faktörlere bağlı olarak günde 2.5 fincan kahve tüketilmesinin kemik kırılma riskini, indirekt etkisine rağmen belirgin şekilde arttırabileceği saptanmıştır (141).

Ratlarda yapılan çalışmalarda da, kronik kafein alımının diürezisden bağımsız olarak, prostaglandinlerin aracılığı ile kalsiüriye neden olduğu bildirilmiştir (142, 143). Ayrıca kafeinin potasyum, sodyum ve inorganik fosfatın negatif dengesine neden olabileceği rapor edilmiştir (144).

Diğer Etkileri : Kafeinin yüksek dozda alınması, davranışsal ve farmakolojik etkilere neden olabilmektedir. Mental durumda bozukluk oluşturabilir. Ratlarda yapılan çalışmalarda ise, yüksek doz kafeinin beyinde triptofan ve serotonin düzeyini arttırdığı saptanmıştır (145). Günde 1 g kafein (10 fincan kahve) tüketen hastalarda hissizlik, irritabilite, baş ağrısı, ajitasyon ve kas seyirmesine, titreme ve uykusuzluğa neden olur (146). Ayrıca orta düzeyde kahve içiminin, orta derecede alkol tüketimi veya sigara içilmesi gibi sağlığa zararlı olmadığı düşünülmektedir (146,147). Orta düzeyde kafeinin (200-300 mg = 4-5 fincan kahve) alınması iştah arttırır, psikomotor ve entellektüel performansı düzeltir ve elektroensefalografik canlılığı arttırır (147). Sağlıklı 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde yorgunluk durumunda içilen 1 fincan kahvenin dikkat oranını arttırdığı gösterilmiştir (20).

Kafeinin, merkezi sinir sistemindeki etkisini esasen adenzin reseptör antagonizmi oluşturarak, nörotransmitler için güçlü inhibitör etki yaparak gösterdiği düşünülmektedir (148, 149).

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ VE ARAÇLARI

Bu araştırma, 31 Ocak-29 Şubat 1992 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde (DETAM) yapılmıştır.

Deney Hayvanlarının Seçimi ve Deney Düzeni

Araştırmada ikibuçuk aylık erkek, Wistar-Albino ratlar kullanılmıştır. Çalışma, her grupta on rat olmak üzere beş grup rat üzerinde yapılmıştır. Gruplardaki onar hayvan, dört-dört-iki düzeninde yerleştirilerek her grup için üç kafes ayrılmıştır. Hayvanların kulakları işaretlenerek ayırt edilmeleri sağlanmıştır. Ratlar çelik kafes içerisinde oda ısısında barındırılmıştır. Haftada bir barınaklar temizlenmiştir.

Diyetler ve su ad-libidum olarak hergün aynı saatte verilmiş, günlük yem tüketim miktarları kaydedilmiştir. Hayvanların ağırlık ölçümleri ise iki günde bir olmak üzere, haftada üç kez yapılmıştır. Dördüncü haftanın sonunda gece aç bırakılan ratların kanları, eterle anestezi edilerek kalpten alınmıştır. Toplanan kan örneklerinde hemoglobin, hematokrit, kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein (LDL, VLDL) kolesterolüne bakılmıştır.

Uygulanan Diyetler ve Yemlerin Hazırlanması

Beş grubun bulunduğu bu araştırmada, herbir grubun diyeti aşağıda verilmiştir.

Grup 1 (Kontrol Grubu): Bu gruptaki hayvanlara sadece piyasada satılan, standart rat yemi verilmiştir (Ek: 1).

Grup 2 (Kahve) : Standart yeme neskahve eklemesi yapılmıştır. Kahvenin miktarı, 70 kg ağırlığında bir erkeğin günde 12 fincan kahve içimine eşdeğer miktar olarak 220 g ağırlığındaki rat (30 günlük diyetten sonraki ortalama ağırlık)

için, metabolik vücut ağırlığı (kilogram^{0.75}) kullanılarak ve ratın günlük 15-16 g yem tüketebileceği düşünülerek hesaplanmıştır. (12, 150, 151). Instant kahve hazırlanırken bir fincan suya (200-250 cc) 4.5-5 g kahve konulduğu kabul edilerek 100 g yeme 5 g kahve eklemesi yapılmıştır.

Grup 3 (Kafein) : Bu gruptaki ratların yemine 12 fincan kahvenin içerdiği kafein miktarına eşdeğer olacak şekilde 100 g yeme, 120 mg saf kafein eklenmiştir. Araştırmada, Nestle-Nescafé Soluble Cafe kullanılmıştır ve kafein analizi Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Laboratuvarında yaptırılmıştır. Kullanılan kahvenin 100 gramı 2.4 g kafein içermektedir.

Grup 4 (Kolesterol) : Aterojenik diyet oluşturmak amacıyla bu gruptaki ratların standart yemlerinin 100 gramına 1 g kolesterol ve kolesterolün metabolizmasını arttırmak için 0.2 g kolik asit eklenmiştir.

Grup 5 (Kolesterol+Kahve) : Dördüncü gruptaki kolesterol içeren yemin 100 gramına, insanların 12 fincan kahve tüketimine eşdeğer olacak şekilde, 5 g kahve eklemesi yapılmıştır.

Standart yemin haricindeki diğer grupların yemleri, birer kiloluk hazırlanan stoklardan günlük olarak ratların tahmini tüketebilecekleri miktarlarda hazırlanmıştır.Çuvallarda bulunan, standart rat yemi elendikten sonra, gruplarda belirtilen eklemeler yapılarak stok yem hazırlanmıştır.Tüketilecek miktar su ile yoğrulup pelet haline getirildikten sonra oda ısısında kurutulmuş, ertesi gün ratlara verilmiştir.

Kimyasal Analizler

Dört haftanın sonucunda ratlardan toplanan kanlar, DETAM biyokimya laboratuvarında, 3500 rpm'de 20°C'de 20 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrılmıştır. Kılcal tüplere alınan kanlar ise 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek hematokrit ve hesaplama yolu ile de hemoglobin değerleri bulunmuştur (152).

Plazma lipidleri, Randox marka kit kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile tayin edilmiştir (Ek: 2,3,4).

İstatistiksel Değerlendirme

Bu araştırmada, bir ay süre ile farklı yemlerle beslenen beş grup ratın; yem tüketimi, ağırlık, serum lipidleri, hemoglobin ve hematokrit değerlerine ilişkin ortalama (\bar{x}) ve standart hata ($S \bar{x}$) değerleri bulunmuştur. Haftalara göre ağırlık kazınımı durumu incelenirken, hayvanların ağırlıkları iki günde bir ölçüldüğünden 3. ve 9. günün farkının birinci hafta, 9 ve 15. günün farkının ikinci hafta, 15 ve 21. günün farkının üçüncü hafta, 21 ve 27. günün farkının ise dördüncü hafta olarak düşünülmesi istatistiksel açıdan uygun bulunmuştur. Gruplar arası farklılıkların saptanmasında, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik kontrolü testi, aynı grubun haftalık değişimlerinin saptanmasında ise iki eş arasındaki farkın önemlilik kontrolü testi kullanılmıştır (153).

BULGULAR

Ratların Yem Tüketimi

Ratların, haftalık ve ortalama yem tüketim durumu ile buna ilişkin istatistiksel değerlendirmeler Tablo 4 ve 5'de verilmiştir.

Günlük ortalama yem tüketimi; kahve ve kolesterol+kahve eklenmiş gruplar haricinde tüm gruplarda, istatistiksel açıdan önemli derecede farklı bulunmuştur ($p<0.01$). Genelde gruplar arasında yem tüketiminde farklılıklar olmakla birlikte, aynı gruptaki ratların haftalara göre yem tüketimleri de değişme göstermiştir (Şekil 4).Dört haftalık dönemin sonunda kolesterol eklenmiş gruptaki ratların, günlük ortalama yem tüketimlerinin diğer gruplara göre en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Kahve ve kafein eklenmiş grupların yemlerinin 100 gramı eşit miktarda kafein içerecek şekilde hazırlanmasına karşın, her iki grubun ortalama yem tüketimindeki farklılık önemli bulunmuş ($p<0.01$) (Tablo 4,5), ve üçüncü gruptaki ratların daha fazla kafein tükettikleri saptanmıştır. Araştırmanın sonucunda; ikinci gruptaki ratların toplam 6052 g/30 gün yem tüketmelerine bağlı olarak 24.2 mg/gün/kafein aldıkları, üçüncü gruptaki ratların ise toplam 6922 g/30gün yemle birlikte 27.7 mg/gün/kafein aldıkları saptanmıştır (Ek: 5).

Tablo 4: Ratların Haftalara Göre ve Ortalama Yem Tüketimi(g/gün)

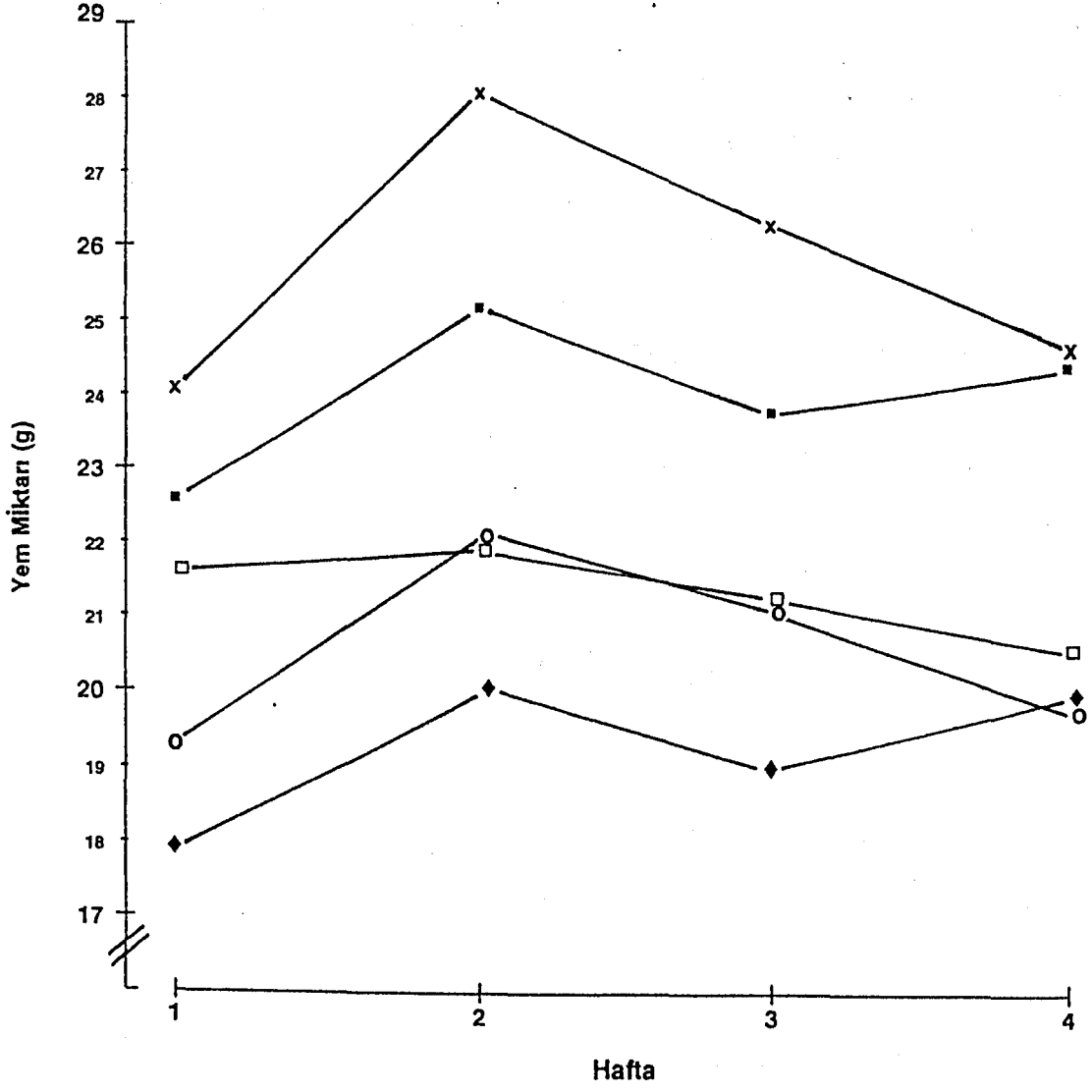
GRUPLAR	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	Ortalama Yem Tüketimi
	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	
Kontrol	17.89 \pm 0.52	19.96 \pm 0.36	18.85 \pm 0.64	19.64 \pm 0.30	19.01 \pm 0.24
Kahve	19.44 \pm 1.73	22.14 \pm 0.56	20.92 \pm 0.63	19.63 \pm 0.72	20.22 \pm 0.34
Kafein	22.56 \pm 0.72	25.11 \pm 1.20	23.74 \pm 0.82	24.35 \pm 0.61	23.57 \pm 0.44
Kolesterol	24.07 \pm 0.49	27.94 \pm 0.43	26.20 \pm 0.36	24.71 \pm 0.61	25.19 \pm 0.37
Kolesterol+ Kahve	21.69 \pm 0.90	22.07 \pm 0.73	21.07 \pm 0.38	20.58 \pm 0.51	20.86 \pm 0.38

Tablo 5: Ratların Haftalara Göre ve Ortalama Yem Tüketiminde Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Kontrolü Testi

GRUPLAR	Ortalamaların Farkı					t değeri				
	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta	Ortalama Tüketim	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta	Ortalama Tüketim
Kontrol-Kahve	-1.55	-2.18	-2.07	0.01	-1.21	-0.859	-3.254**	-2.311*	0.015	-2.893**
Kontrol-Kafein	-4.67	-5.15	-4.89	-4.71	-4.56	-5.268**	-4.105**	-4.705**	-6.943**	-9.180**
Kontrol-Kolesterol	-6.18	-7.98	-7.35	-5.07	-6.18	-8.644**	-14.240**	-9.977**	-7.472**	-14.011**
☞ Kontrol-Kolesterol+Kahve	-3.80	-2.11	-2.22	-0.94	-1.85	-3.653**	-2.591*	-2.991**	-1.588	-4.148**
Kahve-Kafein	-3.12	-2.97	-2.82	-4.72	-3.35	-1.669	-2.238*	-2.736**	-5.004**	-6.047**
Kahve-Kolesterol	-4.63	-5.80	-5.28	-5.08	-4.97	-2.582*	-8.220**	-7.287**	-5.390**	-9.840**
Kahve-Kolesterol+Kahve	-2.25	0.07	-0.15	-0.95	-0.64	-1.156	0.078	-0.211	-1.078	-1.257
Kafein-Kolesterol	-1.51	-2.83	-2.46	-0.36	-1.62	-1.739	-2.227*	-2.748*	-0.428	-2.823**
Kafein-Kolesterol+Kahve	0.87	3.04	2.67	3.77	2.71	0.755	2.165*	2.955**	4.724**	4.713**
Kolesterol-Kolesterol+Kahve	2.38	5.87	5.13	4.13	4.33	2.321*	6.962**	9.754**	5.179**	8.196**

*p<0.05

**p<0.01



Şekil 4: Haftalık Yem Tüketim Durumu

(◆ — ◆ Kontrol; ○ — ○ Kahve; ■ — ■ Kafein; x — x Kolesterol; □ — □ Kolesterol+Kahve)

Ratların Ağırlık Kazanımı

Ratların, araştırma başlangıcı ve sonundaki ağırlıkları ile ağırlık kazanımına ilişkin ortalama (\bar{x}), standart hata ($S\bar{x}$) değerleri ve gruplar arası farklılığın önemlilik testi Tablo 6, 7'de verilmiştir.

Tablo 7'de görüldüğü gibi başlangıç ağırlıklarında gruplar arası farklılık olmamasına karşın, araştırmanın sonucunda en düşük düzeyde ağırlık kazanımının, kahve eklenmiş gruplar da olduğu görülmüştür. Kolesterol+kahve eklenmiş grupta ağırlık kazanımı 29.2 ± 6.05 g (%17.9) iken, sadece kahve eklenmiş grupta ise 40.2 ± 8.68 g (% 24.7) olarak bulunmuştur (Tablo 6). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında; kolesterol+kahve eklenmiş (beşinci grup) ratların, sadece kafein ve sadece kolesterol eklenmiş diyet ile beslenen ratlara göre daha az yem tükettikleri ve vücut ağırlıklarının da daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.01$).

Tablo 6: Ratların Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Ortalama Ağırlıkları ile Ağırlık Kazanımı Durumu

GRUPLAR	Başlangıç Ağırlığı (g)	Son Ağırlık (g)	Ağırlık Kazanımı (g)	% Ağırlık Kazanımı
	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$
Kontrol	160.5 ± 1.71	220.0 ± 4.73	59.5 ± 4.84	37.18 ± 3.15
Kahve	163.8 ± 2.25	204.0 ± 8.45	40.2 ± 8.68	24.74 ± 5.39
Kafein	160.5 ± 3.00	225.4 ± 7.74	64.9 ± 6.24	40.34 ± 3.79
Kolesterol	162.4 ± 3.49	223.5 ± 8.47	61.7 ± 7.05	37.89 ± 4.15
Kolesterol+Kahve	162.4 ± 3.32	191.6 ± 7.60	29.2 ± 6.05	17.87 ± 3.64

Tablo 7: Ratların Başlangıç, Son Ağırlıkları ile Kazanımı Durumlarının Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi

GRUPLAR	Başlangıç Ağırlığı (g)		Son Ağırlık (g)		Ağırlık Kazanımı (g)		% Ağırlık Kazanımı	
	Ortalama Farkı	t değeri	Ortalama Farkı	t değeri	Ortalama Farkı	t değeri	Ortalama Farkı	t değeri
Kontrol-Kahve	-3.3	-1.170	16	1.652	19.3	1.944	12.44	1.992
Kontrol-Kafein	0.0	0.000	-5.4	-0.596	-5.4	-0.685	-3.16	-0.641
Kontrol-Kolesterol	-1.9	-0.489	-3.5	-0.361	-2.2	-0.258	-0.71	-0.136
Kontrol-Kolesterol+Kahve	-1.9	-0.509	28.4	3.174 **	30.3	3.915 **	19.31	4.012 **
Kahve-Kafein	3.3	0.880	-21.4	-1.868	-24.7	-2.312 *	-15.60	-2.367 *
Kahve-Kolesterol	1.4	0.338	-19.5	-1.630	-21.5	-1.924	-13.15	-1.933
Kahve-Kolesterol+Kahve	1.4	0.350	12.4	1.091	11.0	1.040	6.87	1.056
Kafein-Kolesterol	-1.9	-0.413	1.9	0.166	3.2	0.340	2.45	0.436
Kafein-Kolesterol+Kahve	-1.9	-0.425	33.8	3.117 **	35.7	4.110 **	22.47	4.277 **
Kolesterol-Kolesterol+Kahve	0.0	0.000	31.9	2.805 *	32.5	3.501 **	20.02	3.629 **

*p<0.05

**p<0.01

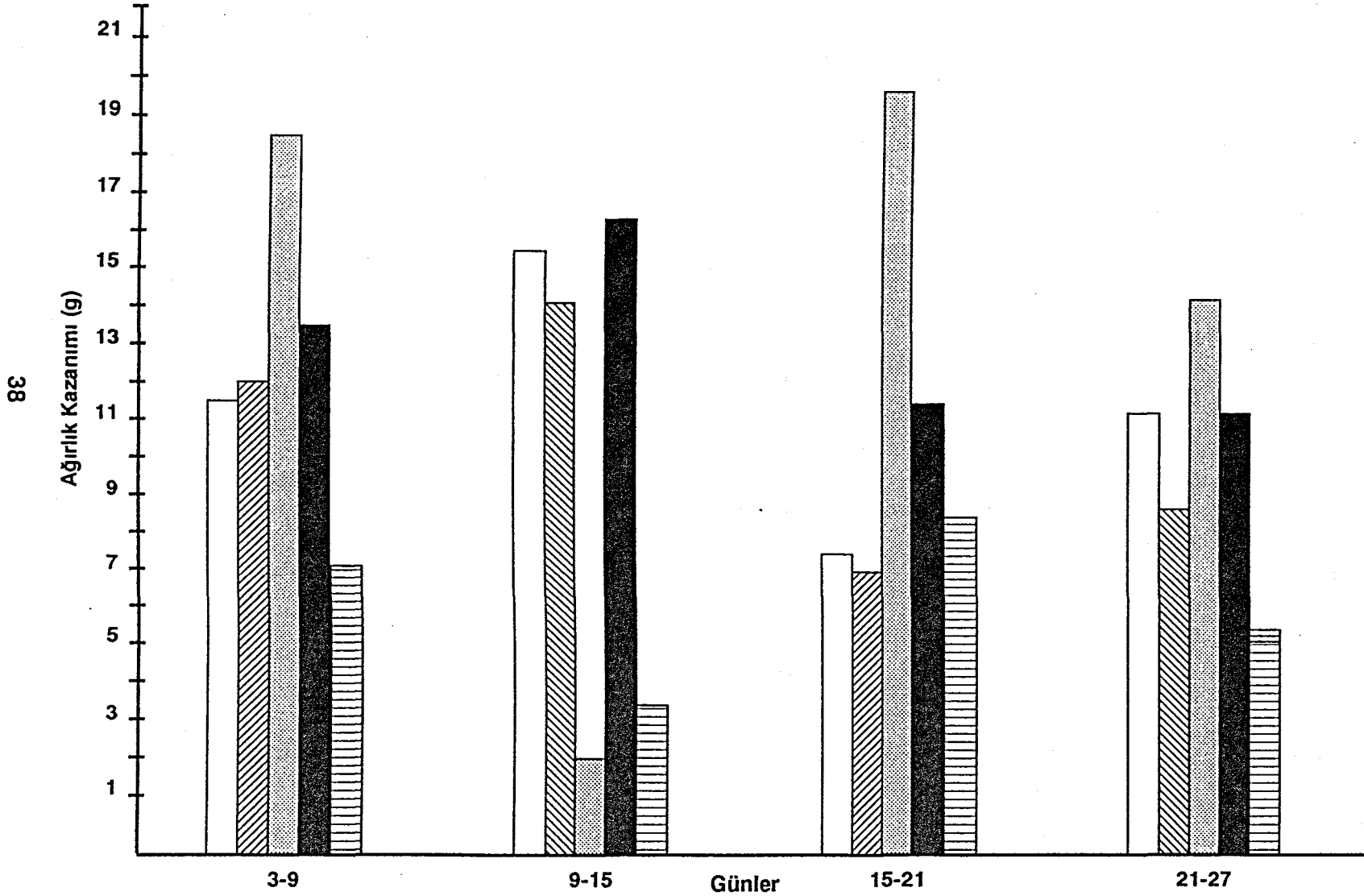
Yine beşinci gruptaki ratlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, daha fazla yem tüketmelerine karşın daha az ağırlık kazanmışlardır ($p < 0.01$) (Tablo 5,7). Kahve ve kafein eklenmiş gruplarda yem tüketimindeki farklılık, saf kafein alan ratlarda ağırlık kazanımı ile kendini göstermiştir ($p < 0.05$).

Ratların haftalara göre ortalama ağırlık kazanımı durumu ve gruplar arasındaki farkın önemlilik kontrolü Tablo 8,9 ve Şekil 5'de verilmiştir. Tablo 10'da ise ratların ortalama ağırlık kazanımı durumuna ilişkin haftalara göre eşler arası farkın önemlilik kontrolü görülmektedir.

Sadece kafein eklenmesi yapılan grupta, 1 ve 2, 2 ile 3 ve 4. haftalarda ağırlık kazanım durumu farklı bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 10).

Tablo 8: Ratların Haftalara Göre Ağırlık Kazanımı (g) Ortalama ve Standart Hata ($\bar{x} \pm S \bar{x}$) Değerleri

GRUPLAR	Haftaların Günleri			
	3-9. Gün	9-15. Gün	15-21. Gün	21-27. Gün
Kontrol	11.6 \pm 2.89	15.5 \pm 1.54	7.6 \pm 3.11	11.2 \pm 2.24
Kahve	12.0 \pm 2.64	14.1 \pm 2.18	6.8 \pm 2.74	8.2 \pm 4.11
Kafein	18.7 \pm 1.93	2.0 \pm 2.12	19.7 \pm 4.17	14.2 \pm 2.93
Kolesterol	13.3 \pm 2.14	16.4 \pm 3.46	11.3 \pm 1.20	11.2 \pm 1.84
Kolesterol+Kahve	7.1 \pm 1.95	3.3 \pm 1.80	8.5 \pm 2.32	5.3 \pm 1.72



Şekil 5: Ratların Haftalara Göre Ortalama Ağırlık Kazanımlarındaki Değişme

(□ Kontrol; ▨ Kahve; ▩ Kafein; ■ Kolesterol; ▤ Kolesterol+Kahve)

Tablo 9: Ratların Haftalara Göre Ortalama Ağırlık Kazanımlarında Gruplar Arasındaki Farkın Önemlilik Kontrolü

GRUPLAR (n:10)	Ortalamaların Farkı				t değeri			
	3-9. Gün	9-15. Gün	15-21. Gün	21-27. Gün	3-9. Gün	9-15. Gün	15-21. Gün	21-27. Gün
Kontrol-Kahve	-0.4	1.4	0.8	3.0	-0.102	0.524	0.193	0.640
Kontrol-Kafein	-7.1	13.5	-12.1	-3.0	-2.044	5.150 ^{**}	-2.323 [*]	-0.814
Kontrol-Kolesterol	-1.7	-0.9	-3.7	0.0	-0.473	-0.238	-1.108	0.000
Kontrol-Kolesterol+Kahve	4.5	12.2	-0.9	5.9	1.293	5.152 ^{**}	-0.232	2.089
Kahve-Kafein	-6.7	12.1	-12.9	-6.0	-2.048	3.978 ^{**}	-2.585 [*]	-1.188
Kahve-Kolesterol	-1.3	-2.3	-4.5	-3.0	-0.382	-0.562	-1.506	-0.666
Kahve-Kolesterol+Kahve	4.9	10.8	-1.7	2.9	1.494	3.821 ^{**}	-0.474	0.650
Kafein-Kolesterol	5.4	-14.4	8.4	3.0	1.873	-3.550 ^{**}	1.934	0.868
Kafein-Kolesterol+Kahve	11.6	-1.3	11.2	8.9	4.231 ^{**}	-0.468	2.346 [*]	2.621 [*]
Kolesterol-Kolesterol+Kahve	6.2	13.1	2.8	5.9	2.144 [*]	3.361 ^{**}	1.074	2.345 [*]

*p<0.05

**p<0.01

Tablo 10: Ratların Ortalama Ağırlık Kazanım Durumlarına İlişkin Haftalara Göre İki Eş Arası Farkın Önemlilik Kontrolü

HAFTA	GRUPLAR														
	Kontrol			Kahve			Kafein			Kolesterol			Kolesterol+Kahve		
	\bar{D}	$S_{\bar{D}}$	t	\bar{D}	$S_{\bar{D}}$	t	\bar{D}	$S_{\bar{D}}$	t	\bar{D}	$S_{\bar{D}}$	t	\bar{D}	$S_{\bar{D}}$	t
1-2	3.9	3.513	1.110	2.1	2.168	0.969	-16.7	3.396	-4.917**	3.1	3.784	0.819	-3.8	3.080	-1.234
1-3	-4.0	2.629	-1.522	-5.2	3.094	-1.681	1.0	3.432	0.291	-2.0	2.761	-0.724	1.4	3.121	0.449
1-4	-0.4	4.458	-0.090	-3.8	2.403	-1.582	-4.5	3.569	-1.261	-2.1	2.549	-0.824	-1.8	3.087	-0.583
2-3	-7.9	3.414	-2.314*	-7.3	3.853	-1.895	17.7	5.215	3.394**	-5.1	3.060	-1.666	5.2	2.882	1.804
2-4	-4.3	2.625	-1.638	-5.9	4.165	-1.417	12.2	3.162	3.859**	-5.2	3.395	-1.531	2.0	2.445	0.818
3-4	3.6	5.058	0.712	1.4	3.603	0.389	-5.5	5.568	-0.988	-0.1	1.923	-0.052	-3.2	2.533	-1.263

*p<0.05

**p<0.01

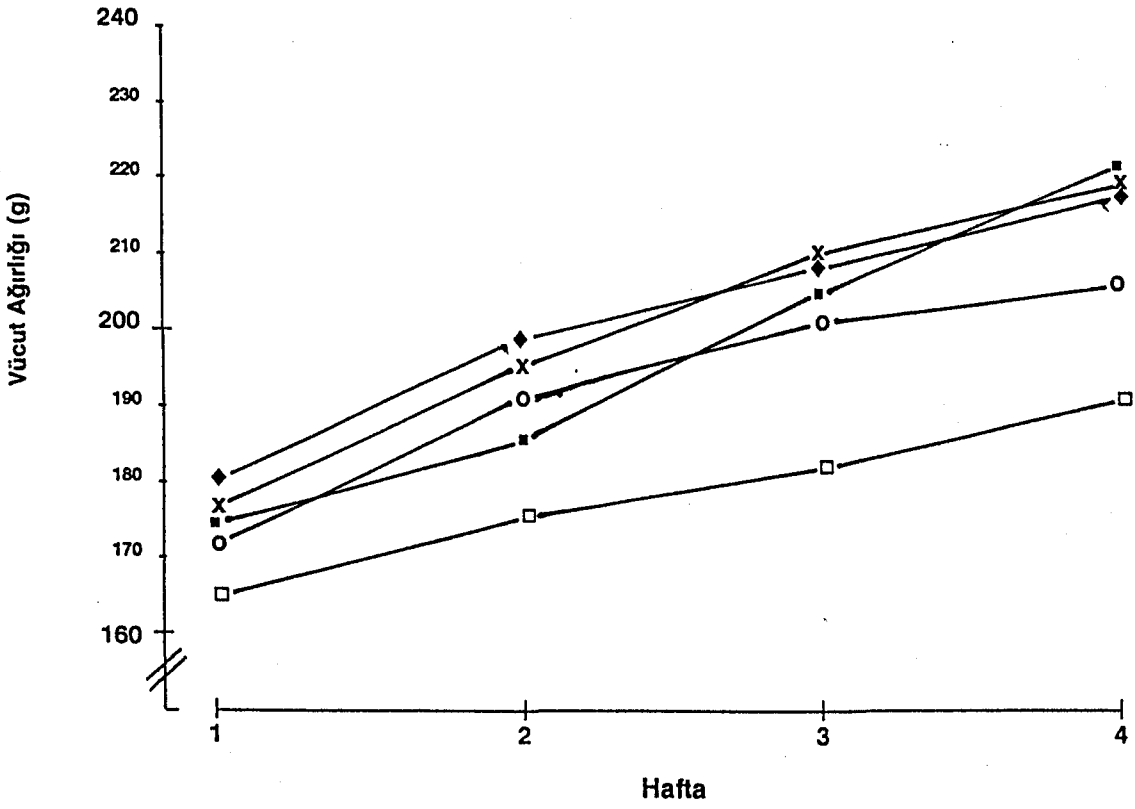
Ratların haftalara göre ortalama vücut ağırlıkları Tablo 11'de, buna ilişkin gruplar arası farkın önemlilik kontrolü ise Tablo 12'de verilmiştir.

Haftalık ortalama vücut ağırlığının tüm gruplarda genelde artış gösterdiği saptanmıştır (Şekil 6).

Sadece kolesterol+kahve eklenmiş grupta, dört hafta süresince ortalama vücut ağırlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan belirgin şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$) (Tablo 11,12).

Tablo 11: Ratların Haftalara Göre Ortalama Vücut Ağırlıkları (g)

GRUPLAR	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	$\bar{x} \pm S \bar{x}$	$\bar{x} \pm S \bar{x}$
Kontrol	179.03 \pm 3.22	197.95 \pm 3.82	206.20 \pm 4.40	218.00 \pm 4.39
Kahve	171.57 \pm 2.80	190.70 \pm 4.71	199.45 \pm 4.75	204.07 \pm 8.32
Kafein	175.00 \pm 3.98	188.60 \pm 4.97	202.70 \pm 7.56	222.07 \pm 7.64
Kolesterol	175.03 \pm 4.57	195.30 \pm 6.01	207.45 \pm 6.98	221.23 \pm 8.06
Kolesterol+Kahve	165.30 \pm 5.27	175.55 \pm 4.73	180.00 \pm 6.21	188.87 \pm 7.20



Şekil 6: Ağırlık Durumunun Haftalara Göre Değerlendirmesi

(◆ — ◆ Kontrol; ○ — ○ Kahve; ■ — ■ Kafein; x — x Kolesterol; □ — □ Kolesterol+Kahve)

Tablo 12: Ratların Haftalık Vücut Ağırlığı Ortalamaları Arasındaki Farkın Gruplar Arası Önemlilik Kontrolü

GRUPLAR (n:10)	Ortalamaların Farkı				t değeri			
	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
Kontrol-Kahve	7.46	7.25	6.75	13.93	1.747	1.195	1.042	1.481
Kontrol-Kafein	4.03	9.36	3.50	- 4.07	0.788	1.490	0.400	- 0.462
Kontrol-Kolesterol	4.00	2.65	- 1.25	- 3.23	0.716	0.372	- 0.151	- 0.352
Kontrol-Kolesterol + Kahve	13.73	22.40	26.20	29.13	2.224*	3.681**	3.440**	3.453**
Kahve-Kafein	- 3.43	2.10	- 3.25	- 18.00	- 0.705	0.306	- 0.364	- 1.594
Kahve-Kolesterol	- 3.46	- 4.60	- 8.00	- 17.16	- 0.645	- 0.602	- 0.947	-1.481
Kahve-Kolesterol + Kahve	6.27	15.15	19.45	15.20	1.051	2.268*	2.487*	1.381
Kafein-Kolesterol	- 0.03	- 6.70	- 4.75	0.84	- 0.005	- 0.859	- 0.462	0.076
Kafein-Kolesterol + Kahve	9.70	13.05	22.70	33.20	1.470	1.901	2.321*	3.163**
Kolesterol-Kolesterol + Kahve	9.73	19.75	27.45	32.36	1.395	2.581*	2.937**	2.994**

*p<0.05

**p<0.01

Serum Lipid Değerleri

Ratların serum lipid düzeyleri ve oranları ile gruplar arası farklılığın önemlilik testi Tablo 13-15'de verilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırılığında serum total kolesterol içeriğinin; kafein eklenmiş grup ($p < 0.05$), kolesterol eklenmiş grup ($p < 0.05$), kolesterol+kahve eklenmiş grupta ($p < 0.01$), belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Kolesterol ile birlikte kahve eklemesinin yapılması; sadece kahve, kafein veya kolesterol eklemesine göre serum total kolesterol düzeyinde belirgin artışa neden olmuştur (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$) (Tablo 14).

Serum trigliserit ve VLDL-kolesterol düzeyleri; kolesterol+kahve eklemesi yapılan grupta (sırasıyla 85.8 ± 7.87 mg/dL, 17.2 ± 1.57 mg/dL) kontrol grubundan (63.4 ± 6.73 mg/dL, 12.7 ± 1.34 mg/dL), istatistiksel açıdan belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 13,14). LDL-kolesterolü de, kolesterol+kahve eklenmiş grupta kontrol ve sadece kahve eklenmiş gruplara göre yüksektir ($p < 0.01$, $p < 0.05$). HDL-kolesterolü ise kolesterol+kahve eklenmiş grupta, diğer tüm gruplara göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

HDL-kolesterolünün, total veya LDL-kolesterolüne oranlarında, istatistiksel açıdan önemli bir değişme gözlenmemiştir (Tablo 14,15).

Ratların gruplara göre serum lipid düzeyleri Şekil 7'de verilmiştir. Buradan da tüm gruplar içerisinde, kolesterol+kahve eklenmiş gruptaki ratların, serum lipid düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 13: Ratlarda Serum Lipid Düzeyleri ve Oranları (mg/dL)

GRUPLAR	Total Kolesterol	Trigliserit	VLDL-Kolesterol	LDL-Kolesterol	HDL-Kolesterol	HDL/Total Kolesterol	HDL/LDL Kolesterol
	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$		
Kontrol	49.20 ± 3.84	63.44 ± 6.73	12.69 ± 1.34	20.89 ± 3.82	15.62 ± 2.06	0.34 ± 0.05	1.21 ± 0.34
Kahve	63.76 ± 7.84	68.60 ± 8.11	13.72 ± 1.62	27.10 ± 6.55 ^a	18.82 ± 3.14 ^a	0.32 ± 0.05 ^a	1.34 ± 0.53 ^a
Kafein	80.08 ± 9.38	67.51 ± 5.70	13.50 ± 1.14	42.87 ± 11.19 ^a	20.13 ± 3.33 ^a	0.33 ± 0.08 ^a	1.52 ± 0.53 ^a
Kolesterol	70.40 ± 7.78	66.64 ± 7.26	13.33 ± 1.45	34.93 ± 6.66	22.15 ± 2.22	0.34 ± 0.04	0.91 ± 0.20
Kolesterol+ Kahve	110.08 ± 8.81	85.82 ± 7.87	17.17 ± 1.57	55.95 ± 9.24 ^a	34.46 ± 2.76 ^a	0.33 ± 0.03 ^a	0.84 ± 0.21 ^a

a: Bu gruplardaki rat sayısı 9'dur.

Tablo 14: Ratlarda Serum Lipid Düzeylerine İlişkin, Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi

GRUPLAR (n: 10)	Ortalamaların Farkı	t değeri
Total Kolesterol		
Kontrol - Kahve	- 14.56	- 1.669
Kontrol - Kafein	- 30.88	- 3.050*
Kontrol - Kolesterol	- 21.20	- 2.446*
Kontrol - Kolesterol + Kahve	- 60.88	- 6.341**
Kahve - Kafein	- 16.32	-1.336
Kahve - Kolesterol	- 6.64	- 0.601
Kahve - Kolesterol + Kahve	- 46.32	- 3.930**
Kafein - Kolesterol	9.68	0.795
Kafein - Kolesterol + Kahve	- 29.28	- 2.334*
Kolesterol - Kolesterol + Kahve	- 39.68	- 3.379**
Trigliserit		
Kontrol - Kahve	- 5.16	- 0.490
Kontrol - Kafein	- 4.07	- 0.462
Kontrol - Kolesterol	- 3.20	-0.324
Kontrol - Kolesterol + Kahve	- 22.38	-2.162*
Kahve - Kafein	1.09	0.110
Kahve - Kolesterol	1.96	0.180
Kahve - Kolesterol + Kahve	- 17.22	- 1.524
Kafein - Kolesterol	0.87	0.094
Kafein - Kolesterol + Kahve	- 16.75	- 1.885
Kolesterol - Kolesterol + Kahve	- 19.18	- 1.792
VLDL - Kolesterol		
Kontrol - Kahve	- 1.03	- 0.490
Kontrol - Kafein	- 0.81	- 0.462
Kontrol - Kolesterol	- 0.64	- 0.323
Kontrol - Kolesterol + Kahve	- 4.48	- 2.162*
Kahve - Kafein	0.22	0.111
Kahve - Kolesterol	0.39	0.181
Kahve - Kolesterol + Kahve	- 3.45	- 1.524
Kafein - Kolesterol	0.17	0.095
Kafein - Kolesterol + Kahve	- 3.67	- 1.885
Kolesterol - Kolesterol + Kahve	- 3.84	-1.793

Tablo 14: (Devam)

LDL - Kolesterol

Kontrol - Kahve ^a	- 6.21	- 0.818
Kontrol - Kafein ^a	- 21.98	- 1.859
Kontrol - Kolesterol	- 14.04	- 1.831
Kontrol - Kolesterol+Kahve ^a	- 35.06	- 3.506 ^{**}
Kahve ^a - Kafein ^a	- 15.77	-1.216
Kahve ^a - Kolesterol	- 7.83	- 0.839
Kahve ^a - Kolesterol+Kahve ^a	- 28.85	- 2.546 [*]
Kafein ^a - Kolesterol	7.94	0.610
Kafein ^a - Kolesterol+Kahve ^a	- 13.08	- 0.901
Kolesterol - Kolesterol+Kahve ^a	- 21.02	- 1.846

HDL - Kolesterol

Kontrol - Kahve ^a	- 3.20	- 0.853
Kontrol - Kafein ^a	- 4.51	- 1.151
Kontrol - Kolesterol	- 6.53	- 2.152 [*]
Kontrol - Kolesterol+Kahve ^a	-18.84	- 5.465 ^{**}
Kahve ^a - Kafein ^a	-1.30	- 0.285
Kahve ^a - Kolesterol	-3.33	- 0.865
Kahve ^a - Kolesterol+Kahve ^a	-15.64	- 3.741 ^{**}
Kafein ^a - Kolesterol	- 2.02	- 0.505
Kafein ^a - Kolesterol+Kahve ^a	-14.34	-3.314 ^{**}
Kolesterol - Kolesterol+Kahve ^a	-12.31	- 3.472 ^{**}

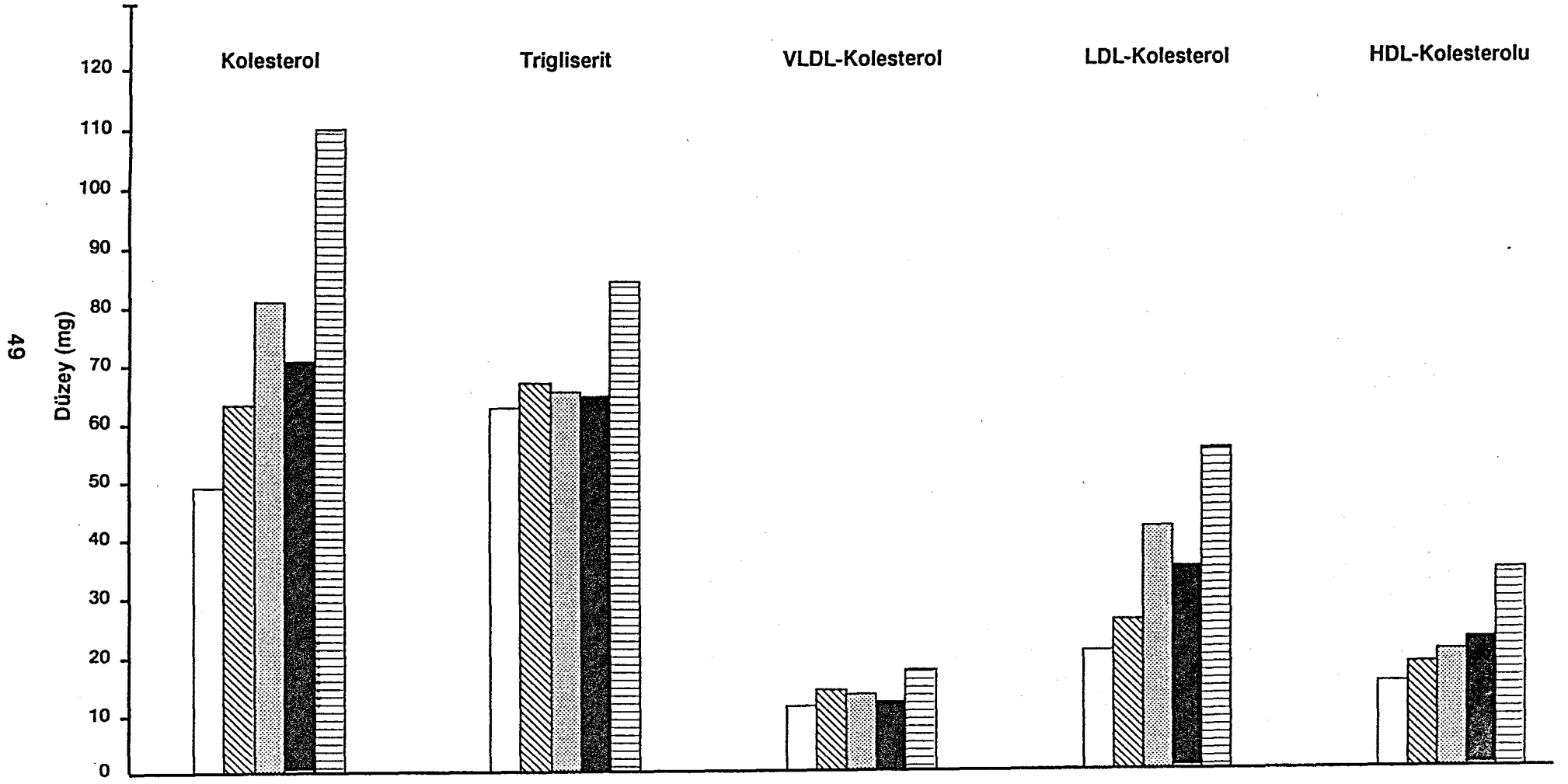
* p<0.05

**p<0.01

a: Bu gruptaki rat sayısı 9'dur.

Tablo 15: Ratlarda Kolesterol Fraksiyonları Oranlarının Gruplar Arası Farklılığının Önemlilik Testi

GRUPLAR (n: 10)	Ortalamaların Farkı	t değeri
HDL/Total Kolesterol		
Kontrol - Kahve	0.02	0.238
Kontrol - Kafein	0.01	0.066
Kontrol - Kolesterol	0.00	- 0.073
Kontrol - Kolesterol+Kahve	0.01	0.074
Kahve - Kafein	- 0.01	- 0.126
Kahve - Kolesterol	- 0.02	- 0.343
Kahve - Kolesterol+Kahve	- 0.01	- 0.191
Kafein - Kolesterol	- 0.01	- 0.130
Kafein - Kolesterol+Kahve	0.00	-0.012
Kolesterol - Kolesterol+Kahve	0.01	0.168
HDL/LDL Kolesterol		
Kontrol - Kahve	- 0.13	- 0.213
Kontrol - Kafein	- 0.31	- 0.512
Kontrol - Kolesterol	0.30	0.769
Kontrol - Kolesterol+Kahve	0.37	0.941
Kahve - Kafein	- 0.18	- 0.254
Kahve - Kolesterol	0.43	0.796
Kahve - Kolesterol+Kahve	0.50	0.923
Kafein - Kolesterol	0.61	1.136
Kafein - Kolesterol+Kahve	0.68	1.262
Kolesterol - Kolesterol+Kahve	0.07	0.249



Şekil 7: Rattların Serum Lipid Düzeyleri (mg/dL)

(□ Kontrol; ▨ Kahve; ▩ Kafein; ■ Kolesterol; ▤ Kolesterol+Kahve)

Ratların gruplara göre ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri ile gruplar arası farklılığın önemlilik testi Tablo 16 ve 17'de verilmiştir.

Hemoglobin ve hematokrit değerinin değişmesinde kahve, kafein, kolesterol, kolesterol+kahve eklenmiş diyet etkili olmamıştır.

Tablo 16: Ratların Gruplara Göre ve Ortalama Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri

GRUPLAR	Hemoglobin (mg/dL)	Hematokrit (%)
	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	$\bar{x} \pm S\bar{x}$
Kontrol	14.9 \pm 0.28	45.4 \pm 0.85
Kahve	14.5 \pm 0.67	45.9 \pm 1.10
Kafein	14.9 \pm 0.41	45.5 \pm 1.15
Kolesterol	14.8 \pm 0.20	45.2 \pm 0.66
Kolesterol+Kahve	13.7 \pm 0.72	42.8 \pm 1.95

Tablo 17: Ratların Ortalama Hemoglobin ve Hematokrit Değerlerine İlişkin Gruplar Arası Farklılığın Önemlilik Testi

GRUPLAR (n: 10)	Hemoglobin		Hematokrit	
	Ortalama Farkı	t değeri	Ortalama Farkı	t değeri
Kontrol-Kahve	0.4	0.551	- 0.5	-0.330
Kontrol-Kafein	0.0	0.000	- 0.1	-0.042
Kontrol-Kolesterol	0.1	0.292	0.2	0.222
Kontrol-Kolesterol +Kahve	1.2	1.565	2.6	1.241
Kahve-Kafein	- 0.4	-0.510	0.4	0.252
Kahve-Kolesterol	- 0.3	-0.429	0.7	0.545
Kahve-Kolesterol +Kahve	0.8	0.819	3.1	1.386
Kafein-Kolesterol	0.1	0.220	0.3	0.226
Kafein-Kolesterol +Kahve	1.2	1.458	2.7	1.194
Kolesterol-Kolesterol +Kahve	1.1	1.483	2.4	1.166

TARTIŞMA

Dört haftalık çalışma periyodu süresince ad-libidum olarak beslenen, beş grup hayvanın yem tüketimleri incelendiğinde kahve ve kolesterol+ kahve eklenmiş grupların haricinde, tüm gruplardaki yem tüketimleri birbirinden farklı bulunmuştur ($p < 0.01$). Ortalama günlük yem tüketimi kontrol grubunda en düşük düzeyde (19.0 ± 0.24 g/günde/rat, 5667 g/30 gün/grup) iken, kolesterol eklenmiş grupta en yüksek düzeyde (25.2 ± 0.37 g/gün/rat, 7614 g /30 gün/grup) bulunmuştur (Şekil 4).

Yem tüketimindeki farklılıklara bağlı olarak, grupların kafein tüketimleri de etkilenmiştir. Kafein eklemesi yapılan grupta yem tüketiminin fazla olması nedeniyle ratlar 27.7 mg/gün/rat kafein alırken, ikinci gruptaki ratlar ise daha az yem tüketimine bağlı olarak 24.2 mg/gün/rat kafein tüketmişlerdir. Buna karşın kahve ve kolesterol+ kahve eklemesi yapılmış gruplardaki hayvanların yem tüketimleri benzer olması nedeniyle kafein alımlarının da benzer olduğu söylenebilir. Nitekim beşinci grupta kafein tüketimi 24.8 mg/gün/rat olarak bulunmuştur (Ek: 5).

Gruplardaki hayvanların başlangıç ağırlıkları aynı olmasına karşın, dört haftanın sonunda, beşinci gruptaki ratların ağırlık kazanımının (% 17.9) kontrol, kafein ve kolesterol eklemesi yapılmış gruplardan belirgin şekilde düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla % 37.2, 40.3, 37.9) ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$). Kahve eklemesi yapılmış ikinci ve beşinci gruptaki hayvanların benzer yem tüketmelerine bağlı olarak ağırlık kazanımları da benzer bulunmuştur. Bu iki grup, kontrol grubu ile karşılaştırılacak olursa belirgin şekilde daha fazla yem tüketmelerine karşın ($p < 0.01$); ağırlık kazanımı kahve eklenen grupta kontrol grubundan farklı bulunmazken, kolesterol+ kahve eklemesi yapılan grupta istatistiksel açıdan belirgin şekilde daha az bulunmuştur ($p < 0.01$). Yapılan bir çalışmada, kafein alımının miktara bağlı olarak (100, 200 ve 400 mg) enerji harcamasını ve termojenik yanıtı pozitif yönde arttırdığı saptanmıştır (154). Dulloo ve arkadaşları (155), deneklerin 250-500 mg/gün kafein tükettiklerinde enerji harcamasında % 3-4'lük

artış olduğunu bildirmişlerdir. Yine benzer bir çalışmada, deneklere günde 4 mg/kg saf kafein (3 fincan instant kahve karşılığı) verilmesinin metabolik hızı % 12 oranında arttırdığı saptanmıştır (156). Bu miktar 8/mg/kg kafeine (4-5 fincan kahve) çıkartıldığında metabolik hız % 16'lık artış göstermiştir. Bununla beraber kafeine termojenik yanıt, fiziksel aktiviteyi de arttırmaktadır (157). Nitekim Mc Naughton ve arkadaşları (158), yüksek miktarda kafein kullanılmasının, kas glikojen kullanımı engellediğini ve dokular tarafından yağ kullanımındaki tercihin artması ile fiziksel çalışma kapasitesinin arttığını göstermişlerdir. Birçok hayvan çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir. Yaşamlarının ilk haftasında, 1 veya 9 mg/kg kafein verilen rat yavrularının, daha yavaş geliştikleri saptanmıştır (159). Dokuz hafta süre ile ratların diyetlerine kafein eklenmesi, eklenen miktara bağlı olarak vücut kilo kazanım elverişliliğini (kilo kazanımı g/tüketilen yem mJ) değiştirmiş, kilo kazanım hızında azalmaya neden olmuştur (160). Benzer şekilde ratlara 10 hafta süreyle içme suyu yerine instant kahvenin verilmesi, kahve içeren gruptaki hayvanların besin tüketimi ve kilo kazanımlarında azalmaya neden olmuştur (161). Yine insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 hafta süre ile 140 mL'lik fincanlarda günde 4-6 fincan demlendirilmiş veya filtre edilmiş kahve (22.4-33.6 g) içenlerde, vücut ağırlığının yavaş yavaş azalarak hiç kahve içmeyenlere göre belirgin düzeye ulaştığı saptanmıştır (162).

Bu çalışmada da kahve eklenmiş grupların kontrol grubuna göre daha fazla yem tüketmelerine karşın kilo kazanımlarının az olması yemlerin kafein içeriklerinden dolayı metabolik hızdaki artış nedeniyle, enerji harcamasının artmasına bağlanabilir. Benzer şekilde düşünülecek olursa kafein eklenmesi yapılan, üçüncü gruptaki ratların da yem tüketimi kontrol grubundan belirgin şekilde yüksek ($p < 0.01$) olmasına karşın, dördüncü haftanın sonunda vücut ağırlığı kazanımı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif artış göstermiş (% 37.2'ye karşın % 40.3) fakat bu istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6,7). Bu durum üçüncü gruptaki hayvanların kahve eklenmiş gruplara göre daha fazla yem tüketmesi sonucu ($p < 0.01$), enerji harcamasındaki artışı daha iyi kompanse ettikleri şeklinde açıklanabilir. Kafein eklenmesi yapılan grupta yem tüketiminin kahve ve kolesterol+kahve eklenmiş gruptan belirgin şekilde fazla olması

($p < 0.01$), bu grupta ağırlık kazanımının da belirgin şekilde yüksek olmasına neden olmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

Ortalama vücut ağırlığında, gruplar arası farklılık olmakla birlikte, genelde tüm gruplarda vücut ağırlığının, araştırmanın akışına paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır (Şekil 6). Kafein eklenmiş grupta haftalık ağırlık kazanımı, 9-15. günler hariç, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Nitekim, bu grupta eşlerarası farklılık incelendiğinde, ikinci hafta (9-15. günler) ağırlık kazanımı diğer haftalardan belirgin şekilde daha az bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 10). Haftalara göre ortalama vücut ağırlığı ise kolesterol+kahve eklenmiş grupta, dört hafta süresince, kontrol grubundan belirgin derecede daha düşük bulunmuştur (Tablo 11,12). Yine bu durum daha fazla yem tüketilmesine karşın, kafeinden dolayı metabolik hızdaki artış ve kilo kazanım etkililiğindeki azalma ile açıklanabilir.

Bu çalışmada ratların diyetine, insanların 12 fincan kahve tüketimlerine eşdeğer miktarda kahve eklenmesi, serum lipidlerinde belirgin bir değişikliğe neden olmamıştır. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerde 5 g instant kahve (= 2.5 fincan) verilmesinin serbet yağ asitlerinde geçici ve belirgin artış oluşturmamasına karşın (% 67), serum kolesterol ve trigliserit düzeyinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (88). Donahue ve arkadaşlarının (163), yapmış olduğu epidemiyolojik çalışmada; sigara içimi, alkol alımı, beden kitle indeksi, diyetin kolesterol ve doymuş yağ içeriği gibi faktörlere göre düzeltme yapıldığında, genç yetişkinlerde (20-24 yaş), az (1-2 fincan/gün) ve orta derecede (3 ve daha fazla fincan) kahve tüketimi ile lipid ve apoprotein risk profilinin artışı arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, normal lipid düzeyine sahip, 33-45 yaşları arasında sağlıklı 12 deneğe 3 hafta süresince kahve, çay veya kuşburnu çayı (kafein içermeyen içecek) verilerek, arteriosklerozisin gelişmesinde etkili olan prostanoid ve serum lipidlerindeki değişme incelenmiştir. Kahve ve çayın günlük tüketim miktarının, sırasıyla günde 520 ve 200 mg kafein sağladığı ve bunun ortalama serum lipoprotein kolesterolü ve trigliserit düzeyi veya prostanoid konsantrasyonunda belirgin bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (164). Bu durum kahve tüketimi ve serum kolesterol konsantrasyonu arasındaki istatistiksel ilişkide kahvenin tek başına neden olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Nitekim bu araştırmada da kahve tek başına serum lipidlerinde etkili olmazken, kolesterol içeren diyete kahvenin eklenmesi serum total kolesterol ($p < 0.01$), trigliserit ($p < 0.05$), VLDL-kolesterolü ($p < 0.05$) ve LDL-kolesterol ($p < 0.01$) düzeylerinde artışa neden olmuştur (Tablo 12,14).

Benzer şekilde aterojenik diyet alan ratların yemlerine, insanların 12 fincan kahve tüketime eşdeğer miktarda kahvenin (2.3 g kahve/100 g diyet) uzun dönem (50 gün) eklenmesi, serum kolesterol ve trigliserit düzeyinde artışa neden olmuştur (150). Bu etki kafeinsiz kahve tkemi ile kaybolmuştur. Bu durum yüksek kolesterollü diyette kafeinin, serum lipidlerini arttırdığı görüşünü desteklemektedir (88). Heyden ve arkadaşları (165), ise aterojenik diyet ile beslenen tavşanların yemine, 84 gün süreyle günde 50 mg instant kahve veya günde 25 mg kafein eklemişlerdir. (İnsanların 9-12 fincan kahve içimine eşit miktarda). Kahve eklenen grupta kolesterol düzeyinin, birkaç hafta içinde istatistiksel açıdan belirgin şekilde yükseldiğı saptanmıştır. Bununla birlikte kafein verilmesinin tavşanlarda hiperkolesterolemiyi arttırıcı etkisinin olmadığı, koroner arterlerdeki aterosklerozisin şiddeti ve yaygınlığını arttırmadığı görülmüştür. Tersi olarak bir yıl süre ile aterojenik diyet alan maymunlara standart metoda göre hazırlanan kahvenin içecek olarak (günde 10 fincan kahve=15 mg/kg kafein) verilmesi, serum serbest yağ asitleri konsantrasyonu ve lipid kompozisyonunda etkili olmamıştır (166).

Albino farelere yüksek kolesterollü diyet ile 10 mg/kg kafeinin ağız yoluyla verilmesi, serum kolesterolü ve LDL-düzeyini arttırmıştır (167). Yine bir başka çalışmada, ratlara diyetlerinin kilogramı başına 2.5 g kafein eklendiğinde, bunun yedinci günün sonunda hepatik kolesterol sentez hızındaki artışa bağlı olarak, serum kolesterolünü arttırdığı görülmüştür (168). Yirmibeşinci günde ise hepatik kolesterol sentezi artmış olmasına karşın, serum kolesterolü kontrol grubu ile aynı kalmıştır. Kolesterol eklemesi yapılmamış diyetteki kafeinin etkisinin az ve geçici olduğu sonucuna varılmıştır (168).

Naismith ve arkadaşları (151), ise bu araştırmadakine benzer şekilde, ratların diyetlerine insanların 12 fincan kahve tüketimlerine eşdeğer miktarda kahve, kafein ve çay eklemişlerdir. Arteriosklerotik ögeleri içermeyen temel diyet kullanmışlardır. Bu koşullarda serum lipid konsantrasyonundaki değişimin büyüklüğü diyetin kafein içeriği ile ilişkili bulunmuştur. Kahve ve kafeinin etkileri benzer olmasına karşın, kafeinsiz kahve plazma kolesterolünü etkilememiştir. Çay ilavesinin yaklaşık olarak kahvenin yarısı kadar kafein içermesinden dolayı; plazma kolesterolünü kahvenin neden olduğu artışın yarısı kadar arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Bu araştırmada da temel diyete kafeinin eklenmesi serum total kolesterol düzeyini kontrol grubuna göre arttırmıştır ($p < 0.01$). Yukarıdaki araştırmalarda özetlendiği gibi kafeinin etkisi konusundaki çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Bununla birlikte bir grup araştırmacı da kafeinin hipokolesterolemik etkisinin olabileceği olasılığı üzerinde durmuştur. Bir çalışmada, aynı pürifiye diyet ile beslenen hayvanlara 5 hafta süreyle su, kafeinsiz instant kahve veya kafeinli instant kahve verilmiştir. Diyet kontrol edilerek yapılan bu rat çalışmasında, kahvenin hiperkolesterolemik etkisinin olmadığını saptamışlardır. Tersine olarak ratlara kafein içeren kahve verildiğinde kafeinsiz kahve veya suya göre VLDL komponentlerinin düşük olduğunu gözlemişlerdir. Kafeinin, karaciğerden VLDL ve sterollerin çıkışını baskıladığı ve dokularda depo edilmesine neden olduğu şeklinde yorum yapılmıştır (169). Benzer şekilde Høstmark ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (170), ratlara eşit miktarda kafein içeren (420 mg/L) instant kahve, demlendirilmiş kahve ve saf kafein solüsyonunun verilmesinin hipotriasilgiserolemik etki gösterdiği bildirilmiştir. Sıvı tüketimin en fazla olduğu grupta bile 28 günlük sıvı tüketimi 623 mL ve bununla sağlanan kafein miktarı 261.7 mg (günde \approx 9.35 mg/rat) 'dir. Bu çalışmadaki ratların aldıkları kafein miktarı (27.7 mg/rat/gün) ile karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Böylece serum lipidlerine etkisi açısından tüketilen kafein miktarının önemli bir kriter olabileceği görülmektedir. Kafein, düşük düzeyde alındığında hipokolesterolemik etki gösterebileceği gibi, yüksek düzeyde alınması da hiperkolesterolemik etki oluşturabilmektedir. Bununla birlikte diyetin bileşimi de önem taşımaktadır.

Beşinci gruptaki ratlar daha az yem tüketmelerine bağlı olarak kafeini, üçüncü gruptaki ratlardan daha az almışlardır fakat vücut kilogramı başına kafein tüketimi her iki grupta benzer bulunmuştur (Ek: 5). Buna rağmen serum total kolesterol düzeyindeki artış kolesterol+kahve eklenmiş grupta, kafein eklenmiş gruptan belirgin şekilde daha fazla bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 13,14). Burada, diyetin bileşiminin etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca kahve ve kolesterol+kahve eklenmiş grupların kafein tüketimleri benzer olmasına karşın, kahve tek başına serum lipidlerini etkilemezken, kolesterol içeren diyetle kahvenin eklenmesi, serum lipidlerini kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttırmıştır. Bu da aterosklerotik (yüksek kolesterolü) diyetin etkili olabileceğinin bir başka kanıtıdır.

Ratların temel diyetine kolesterol eklenmesi, serum total kolesterolünü ve HDL-kolesterolünü belirgin şekilde arttırmasına karşın ($p < 0.05$), trigliserit, VLDL-kolesterolü ve LDL-kolesterolünde belirgin bir değişikliğe neden olmamıştır. Kolesterol eklenmiş diyetin, kolesterol+kahve eklenmiş diyetle göre serum total kolesterolünde daha az etkili olması ($p < 0.01$) veya trigliserit, VLDL ve LDL-kolesterolünde olduğu gibi etkili olamaması, artışın kahveden kaynaklandığını göstermektedir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; vücut kilogramı başına benzer kafein içeriklerine rağmen (Ek:5), kafein eklenmiş gruptaki hayvanların trigliserit ve diğer kolesterol fraksiyonlarında bir farklılık gözlenmemesine karşın, kolesterol+kahve eklenmiş grupta serum trigliserit, LDL ve VLDL-kolesterolü değerlerinin artış gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$). Bu durum diyetin bileşiminden kaynaklanabileceği gibi kahvede bulunan kafein haricindeki başka öğe veya öğelerin de kolesterol içeren diyetle, serum lipidlerinin artışında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Nitekim, sağlıklı yetişkinlerde kafeinin (75 mg/gün), kan basıncı ve serum lipidleri üzerinde istenmeyen bir değişiklik oluşturmadığı böylece kardiyovasküler risk için olumsuz etkisinin olmadığını bildirmiştir (171). Yapılan bir çalışmada kahvenin yerine kafeinsiz kahvenin verilmesi, kontrol grubuna göre plazma LDL-kolesterol konsantrasyonu ve apolipoprotein B düzeyinde belirgin şekilde artışa neden olmuştur (172). Çalışma kafeinden başka, kahvedeki diğer bileşen-

lerin bu değişikliğe neden olduğu görüşünü desteklemektedir. Demlendirilmiş kahve, tüketim miktarına bağlı olarak serum LDL-kolesterolünü arttırırken, filtre edilmiş kahvede böyle bir etki gözlenmemiştir (162, 173).

Demlendirilmiş kahve santrifüj edildiğinde yüzeyde lipid materyalinin bulunduğu saptanmıştır (0.1-0.2 g/dL). Filtre edilmiş kahvede ise lipid miktarı 0.001 g/dL olarak bulunmuştur. Hazırlama yöntemi nedeniyle bu lipid materyali filtre kağıdından geçmediğinden dolayı demlendirilmiş kahvenin, filtre edilmiş kahveye göre kolesterolü arttırıcı etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (174).

Bu çalışmada, kolesterol eklenmiş diyetle kahve eklenmesi total kolesterol, trigliserit, VLDL- kolesterolü ve LDL-kolesterolünde artışın yanısıra HDL-kolesterolünü de arttırmıştır ($p < 0.01$) (Tablo 13,14) (Şekil 7). Sanders ve arkadaşları (175), da yetişkin erkek Syrian hamsterlerine, 28 gün süreyle yüksek yağlı ve kolesterol içeren diyetle birlikte, demlendirilmiş kahvenin (60g/1.5 L kaynamış suda) verilmesinin plazma kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL-kolesterolü konsantrasyonunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; günde 720 mL kafeinize kahvenin (487 ± 202 mg/gün/kafein = 4.6 ± 1.8 fincan/kahve/gün) içilmesinin plazma total kolesterolünü, LDL-kolesterolünü ve HDL-kolesterolünü arttırdığı saptanmıştır (176). Salonen ve arkadaşları (177), da sigara içmeyen kişilerde kahve tüketimi ile serum HDL-kolesterolü arasında, pozitif ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Yüksek kahve tüketimi, sigara içenlerde serum HDL-kolesterolünü azaltırken, sigara içmeyenlerde arttırmıştır.

Bu çalışmada; HDL₂ ve HDL₃ gibi kalp koruyucu etkisi olan HDL-kolesterolünün subfraksiyonlarının ölçülmemesine karşın, LDL-kolesterolü düzeyindeki artışların koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı (178,179), HDL-kolesterolünün riski azalttığı ve koruyucu etkisinin olduğu (180,181), bilinmektedir. Bu durumda LDL ve HDL-kolesterollerinin artışı birbirini dengeler ve risk etmeni oluşturmaz. Nitekim serum lipidlerindeki artışa karşın gerek kafein eklenmiş gerekse kolesterol+kahve eklenmiş gruplarda HDL-kolesterolünün, total kolesterol ve LDL-kolesterolüne oranında değişmenin gözlenmemesi de risk faktörü oluşturmamasının diğer bir göstergesidir.

Ratlarda kahve ve kafeinin hemoglobin ve hematokrit değerleri üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (Tablo 16,17). Benzer şekilde içme suyu yerine instant kahve verilen ratlarda hematokrit değerinin değişmediği saptanmıştır (161). Yine ratlarda instant kahvenin % 6.6 g oranında tüketilmesi sonucu demir emilimi, kontrol grubundaki ratlara oranla daha fazla bulunmuştur (182). Tersine olarak insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, kahvenin demirin emilimini, alınan miktara bağlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir (183). Bununla birlikte günlük 4 fincan kahve tüketilmesinin, demirin ve C vitamininin yeterli alındığı diyetlerde, demir düzeyini olumsuz yönde etkilemediği görüşü de mevcuttur(184).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada ad-libidum olarak beslenen ratlarda, diyete kahve eklenmesi, kilo kazanımında azalmaya neden olmuştur. Araştırmanın sonucunda kontrol grubundaki ratlar, 220.0 ± 4.73 g ağırlığa sahipken kahve ve kolesterol+kahve eklenmiş gruplardaki ratların ağırlıkları sırasıyla 204.0 ± 8.45 ve 191.6 ± 7.60 g olarak bulunmuştur.

Kahve ve kafein eklemesi yapılmış gruplardaki ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha fazla yem tüketmelerine karşın (sırasıyla 20.22 ± 0.34 , 23.57 ± 0.44 g/gün'e karşın 19.01 ± 0.24 g/gün), ağırlık kazanımları benzer bulunmuştur (sırasıyla % 24.7, % 40.3'e karşın % 37.2). Yine hayvanların yemlerine kolesterol+kahve eklemesi yapıldığında yem tüketimi fazla olmakla birlikte (20.86 ± 0.38 g/gün), ağırlık kazanımının daha düşük olduğu görülmüştür. (% 17.9) ($p < 0.01$). Kilo kazanım hızındaki azalmanın, kafeinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

Ratların yemlerine kahve eklenmesi, tek başına serum lipidleri üzerinde etkili olmazken, kolesterol+kahve eklenmesi serum total kolesterol ($p < 0.01$), trigliserit ($p < 0.05$), VLDL-kolesterolü ($p < 0.05$), LDL-kolesterolü ($p < 0.01$) ve HDL-kolesterolünü ($p < 0.01$), tek başına kolesterol alan gruptan belirgin şekilde arttırmıştır (sırasıyla fark 39.7, 19.2, 3.8, 21.0, 12.3 mg/dL) Diyetin bileşiminin artışta etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Ratların yemine kafein eklenmesi ise, sadece serum total kolesterolünün artışında etkili olmuştur ($p < 0.01$). Buradan diyetin bileşiminin yanısıra, alınan kafein miktarının veya kahvedeki kafein haricindeki diğer ögelerin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bununla birlikte gerek kolesterol+kahve eklenmiş gerekse kafein eklenmiş gruplarda, HDL-kolesterolünün, total kolesterol ve LDL-kolesterolüne oranında bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum ratlarda kahve ve kafeinin, tek başına kolesterol metabolizması üzerinden kan lipidlerini yükselterek koroner arter hastalığı için risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kahve ve kafein eklenmesinden etkilendiği saptanmıştır.

Öneriler

Normal lipid düzeyine sahip, sağlıklı bireylerde kahve tüketiminin sınırlandırılmasına gerek yoktur. Buna karşın hiperlipidemisi ve kolesterol yükseltici diyet alışkanlığı olanlarda, kahvenin sınırlı tüketilmesi önerilmektedir.

Kafeinin, metabolik hızı ve lipolizisi artırarak kilo kazanım etkinliğini azaltması; şişmanlarda kahvenin zayıflatıcı etkisinden yararlanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte genelde şişman bireylerde serum lipidlerinin yüksek olması nedeniyle kahve tüketimine dikkat edilmesi ve kontrollü verilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde birçok besin tüketimi araştırması yapılmakla birlikte çay, kahve ve kolalı içeceklerin tüketimi ve bunlardan sağlanan kafein miktarı hakkında elimizde bilgi yoktur. Ayrıca tüketilen kahvenin türü de önem taşımaktadır. Bazı ülkelerde demlendirilmiş kahve yaygın olarak tüketilirken, diğerlerinde ise filtre kahve tüketimi yaygındır. Ülkemizde tüketilen kahve türleri ve kullanım yaygınlığı konusunda çalışmaya rastlanılmamıştır. Günümüzde Türk kahvesinin yanı sıra neskahve ve demlendirilmiş kahve türlerinin de sıklıkla tüketildiği gözlenmektedir. Bilindiği gibi kahvenin serum lipidlerini arttırıcı etkisinde, hazırlanma yöntemi de etkili olmaktadır. Bu nedenle kahve ile ilgili kesin sonuçlara varabilmek için konu ile ilgili tamamlayıcı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

Bu çalışma; büyümesini tamamlamış erkek Wistar-Albino ratların, normal ve kolesterol içeren (aterojenik) diyetlerine, kahve veya kafein eklenmesinin serum lipidlerine olan etkisinin saptanması amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Çalışma deney planı; kontrol grubu (standart rat yemi verilen), kahve, kafein, kolesterol ve kolesterol + kahve verilen grup olmak üzere toplam 5 grup şeklinde düzenlenmiştir. Her grupta 10 hayvan olmak üzere, toplam 50 hayvan üzerinde, 30 gün süreyle çalışılmıştır.

Araştırmada kahvenin tek başına, serum lipidleri üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır. Buna karşın kolesterol içeren diyete kahve eklenmesi, serum total kolesterolü ($p < 0.01$), trigliserit ($p < 0.05$), VLDL-kolesterolü ($p < 0.01$), LDL-kolesterolü ($p < 0.01$) ve HDL-kolesterolünü ($p < 0.01$), kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttırmıştır. Kafein eklemesi ise sadece serum total kolesterol düzeyindeki artışta etkili olmuştur ($p < 0.01$). Bu artışlara karşın HDL-kolesterolünün, total kolesterol ve LDL-kolesterolüne oranında değişikliğe neden olmaması, kahve ve kafeinin risk etmeni oluşturmadığını göstermektedir. Kahve ve kafein, hemoglobin ve hematokrit değerlerini değiştirmemiştir.

Kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde kahvenin tek başına suçlanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

This study was carried out on the male adult Wistar-Albino rats in order to investigate the effects of coffee and caffeine on serum lipids in atherogenic and normal diets.

Fifty rats were divided into five groups evenly and each group was fed with following diet: First group is a control group and fed with standard rat food, and addition of coffee, caffeine, cholesterol and cholesterol with coffee were done to second, third, fourth and fifth groups respectively.

Results indicated that the consumption of coffee alone had no effect on serum lipids. However the addition of coffee to atherogenic diet increased serum total cholesterol ($p < 0.01$), triglycerides ($p < 0.05$), VLDL-cholesterol ($p < 0.01$), LDL-cholesterol ($p < 0.01$) and HDL-cholesterol ($p < 0.01$) levels significantly. Adding caffeine to normal diet resulted with an increase in serum total cholesterol ($p < 0.01$). Despite these increases, it was found that the ratio of HDL-cholesterol to total cholesterol and LDL-cholesterol were unchanged. In summary results from this controlled study indicate that coffee could not be considered alone as a risk factor for coronary heart disease and no relationship was achieved on hemoglobin and hematocrit levels with the consumption of coffee and caffeine in rats.

KAYNAKLAR

1. Gilbert, R.M., Marshman, J.A., Schwieder, M., Berg, R., Tech, D.: Caffeine Content of Beverages as Consumed, *Can. Med. Assoc.*, 114: 205-8, 1976.
2. Schreiber, G.B., Maffeo, C.E., Robins, M., Masters, M.N., Bond, A.P.: Measurement of Coffee and Caffeine Intake: Implications for Epidemiologic Research, *Prev. Med.*, 17: 280-94, 1988.
3. Anon.: Evaluation of Caffeine Safety, a Scientific Status Summary by the Institute of Food Technologists Expert Panel on Food Safety and Nutrition, *Food Technol. in Australia*, 40: 106-15, 1988.
4. Curatolo, P.W., Robertson, D.: The Health Consequences of Caffeine, *Ann. Intern. Med.*, 98: 641-53, 1983.
5. Wynder, E.L., Goldsmith, R. : The Epidemiology of Bladder Cancer. A Second Look, *Cancer*, 40: 1246-68, 1977.
6. Nomura, A., Stemmermann, G.N., Heilbrun, L.K.: Coffee and Pancreatic Cancer, *Lancet*, 22: 415, 1981.
7. Barone, J., Grice, H.C.: Report of Fifth International Caffeine Workshop, Cancun, 1984, *Fd. Chem. Toxic.*, 23: 389-99, 1985.
8. Skegg, D.C.G.: Alcohol, Coffee, Fat, and Breast Cancer, *Br. J. Nutr.*, 295: 1011-2, 1987.
9. Thelle, D.S., Heyden, S., Fodor, J.G.: Coffee and Cholesterol in Epidemiological and Experimental Studies, *Atherosclerosis*, 67: 97-103, 1987.
10. Trompson, R.L., Margetts, B.M., Wood, D.A., Jackson, A.A.: Cigarette Smoking and Food and Nutrient Intakes in Relation to Coronary Heart Disease, *Nutr. Res. Rev.*, 5: 131-52, 1992.
11. Klatsky, A.L., Friedman, G.D., Armstrong, M.A.: Coffee Use Prior to Myocardial Infarction Restudied: Heavier Intake May Increase the Risk, *Am. J. Epidemiol.*, 132: 479-88, 1990.
12. Spiller, G.A.: *The Methylxanthine Beverages and Foods: Chemistry, Consumption, and Health Effects*, Alan R Liss, Inc., New York, 1984
13. Dews, P.B.: *Caffeine*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 1984.
14. Axelrod, J., Reichenthal, J.: The Fate of Caffeine in Man and a Method for Its Estimation in Biological Material, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107: 519-23, 1953.

15. Groisser, D.S.: A Study of Caffeine in Tea, I.A New Spectrophotometric Micro-Method, II. Concentration of Caffeine in Various Strengths, Brands, Blends and Types of Teas, *Am. J. Clin. Nutr.*, 31: 1727-31, 1978.
16. Trugo, L.C., De Maria, C.A.B., Werneck, C.C.: Simultaneous Determination of Total Chlorogenic Acid and Caffeine in Coffee by High Performance Gel Filtration Chromatography, *Food Chemistry*, 42: 81-7, 1991.
17. Dulitzky, M., De La Teja, E., Lewis, F. : Determination of Caffeine in Tea by High-Performance Liquid Chromatography and a Modified Digestion Procedure, *J.Chromatogr.*, 317: 403-5, 1984.
18. Alpers, D.H., Clouse, R.E., Stenson, W.F. : *Manual of Nutritional Therapeutics*, Little Brown and Company, USA, 452, 1988.
19. Stephenson, P.E.: Physiologic and Psychotropic Effects of Caffeine on Man, *J.Am.Diet.Assoc.*, 71: 240-7, 1977.
20. Anon.: Caffeine a Perspective on Current Concerns, *Nutr. Today*, 22: 36-8, 1987.
21. Graham, D.M.: Caffeine-Its Identity, Dietary Sources, Intake and Biological Effects, *Nutr. Rev.*, 36: 97-102, 1978.
22. Kirk, R.E., Othmel, D.F.: *Encyclopedia of Chemical Technology II. The Interscience Encyclopedia. Inc.*, New York, 1953.
23. Rall, T.W.: *Central Nervous System Stimulants, Pharmacological Basis of Therapeutics*, (Ed. Goodman, L.S., Gilman, A.) 7 th ed. Mac Millan Publishing Co.Inc., New York, 589-603, 1985.
24. Marks, V., Kelly, J.F.: Absorption of Caffeine from Tea, Coffee, and Coca Cola, *Lancet*, 14: 827, 1973.
25. Chvasta, T.E., Cooke, A.R. : Absorption and Emptying of Caffeine from the Human Stomach, *Fed. Proc.*, 30: 447 (Abs. 1403), 1971.
26. Blanchard, J. : Protein Binding of Caffeine in Young and Elderly Males, *J. Pharm. Sci.*, 71: 1415-8, 1982.
27. Neims, A.H., von Borstel, R.W.: Caffeine: Metabolism and Biochemical Mechanism of Action, Nutrition and the Brain, (Ed. Wurtman, R.J., Wurtman, J.J.) Raven Press, New York, 1-30, 1983.
28. Burg, A.W. : Physiological Disposition of Caffeine, *Drug Metab. Rev.*, 4: 199-228, 1975.
29. Burg, A.W., Werner, E.: Tissue Distribution of Caffeine and Its Metabolites in the Mouse, *Biochem. Pharmacol.*, 21: 923-36, 1972.

30. Bonati, M., Latini, R., Galletti, F., Young, J.F., Tognoni, G., Garattini, S.: Caffeine Disposition after Oral Doses, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 32: 98-106, 1982.
31. Arnaud, M.J., Welsch, C. : Metabolic Pathway of Theobramine in the Rat and Identification of Two New Metabolites in Human Urine, *J. Agric. Food Chem.*, 27 : 524-7, 1979.
32. Aldridge, A., Parsons, W.D., Neims, A.H.: Stimulation of Caffeine Metabolism in the Rat by 3-Methylcholanthrene, *Life Sci.*, 21: 967-74, 1977.
33. Welch, R.M., Hsu, S.Y., De Angelis, R.L. : The Effect of Arochlor 1254, Phenobarbital and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on the Plasma Clearance of Caffeine in the Rat, *Clin. Pharmacol. Pharm.*, 22: 791-8, 1977.
34. Grant, D.M., Tang, B.K., Kalow, W.: Variability in Caffeine Metabolism, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33 : 591-602, 1983.
35. Aldridge, A., Aranda, J.V., Neims, A.H.: Caffeine Metabolism in the Newborn, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25 : 447-53, 1979.
36. Parsons, W.D., Neims, A.H.: Effect of Smoking on Caffeine Clearance, *Clin. Pharmacol. Ther.* 24: 40-5, 1978.
37. Parsons, W.D., Pelletier, J.G., Neims, A.H. : Caffeine Elimination in Pregnancy, *Clin. Res.*, 24: 652 A, 1976.
38. Hegele, R.A.: Coffee, Lipids and Atherosclerosis, *Can. Med. Assoc. J.*, 144: 179, 1991.
39. Paul, O., Lepper, M.H., Phelan, W.H., Dupertuis, G.W., MacMillan, A., McKean, H., Park, H.: A Longitudinal Study of Coronary Heart Disease, *Circulation*, 28: 20-31, 1963.
40. Anon. : Coffee Drinking and Acute Myocardial Infarction: Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, *Lancet*, 2: 1278-81, 1972.
41. Jick, H., Miettinen, O.S., Neff, R.K., Shapiro, S., Heinonen, O.P., Slone, D.: Coffee and Myocardial Infarction, *N.Engl. J. Med.*, 289: 63-7, 1973.
42. Tibblin, G., Wilhelmsen, L., Werkö, L.: Risk Factors for Myocardial Infarction and Death due to Ischemic Heart Disease and Other Causes, *Am. J. Cardiol.*, 35: 514-22, 1975.
43. Wilhelmsen, L., Tibblin, G., Elmfeldt, D., Wedel, H., Werkö, L.: Coffee Consumption and Coronary Heart Disease in Middle-Aged Swedish Men, *Acta. Med. Scand.*, 201: 547-52, 1977.
44. Kannel, W.B., Dawber, T.R.: Coffee and Coronary Disease, *N. Engl. J. Med.*, 289: 100-1, 1973.
45. Jick, H.: Coffee and Myocardial Infarction [Letter], *Am. J. Epidemiol.*, 113: 103-4, 1981.

46. LaCroix, A.Z., Mead, L.A., Liang, K.Y., Thomas, C.B., Pearson, T.A.: Coffee Consumption and the Incidence of Coronary Heart Disease, *N. Engl. J. Med.*, 315: 977-82, 1986.
47. Rosenberg, L., Palmer, J.R., Kelly, J.P., Kaufman, D.W., Shapiro, S.: Coffee Drinking and Nonfatal Myocardial Infarction in Men Under 55 Years of Age, *Am. J. Epidemiol.*, 128: 570-8, 1988.
48. LeGrady, D., Dyer, A.R., Shekelle, R.B., Stamler, J., Liu, K., Paul, O., Lepper, M., Shryock, A.M.: Coffee Consumption and Mortality in the Chicago Western Electric Company Study, *Am. J. Clin. Nutr.*, 126: 803-12, 1987.
49. La Vecchia, C., Gentile, A., Negri, E., Parazzini, F., Franceschi, S.: Coffee Consumption and Myocardial Infarction in Women, *Am. J. Epidemiol.*, 130: 481-5, 1989.
50. Heyden, S., Heiss, G., Manegold, C., Tyroler, H.A., Hames, C.G., Bartel, A.G., Cooper, G.: The Combined Effect of Smoking and Coffee Drinking on LDL and HDL Cholesterol, *Circulation*, 60: 22-5, 1979.
51. Klatsky, A.L., Friedman, G.D., Siegelau, A.B.: Coffee Drinking Prior to Acute Myocardial Infarction, Results from the Kaiser-Permanente Epidemiological Study of Myocardial Infarction, *J.A.M.A.*, 226 : 540-3, 1973.
52. Walker, W.J., Gregoratos, G.: Myocardial Infarction in Young Men, *Am. J. Cardiol.*, 19: 339-43, 1967.
53. Hennekens, C.H., Drolette, M.E., Jesse, M.J., Davies, J.E., Hutchison, G.B.: Coffee Drinking and Death due to Coronary Heart Disease, *N. Engl. J. Med.*, 294: 633-6, 1976.
54. Rosenberg, L., Slone, D., Shapiro, S., Kaufman, D.W., Stolley, P.D., Miettinen, O.S.: Coffee Drinking and Myocardial Infarction in Young Women, *Am. J. Epidemiol.*, 111: 675-81, 1980.
55. Heyden, S., Tyroler, H.A., Heiss, G., Hames, C.G., Bartel, A.: Coffee Consumption and Mortality: Total Mortality, Stroke Mortality, and Coronary Heart Disease Mortality, *Arch. Intern. Med.*, 138: 1472-5, 1978.
56. Rosenberg, L., Slone, D., Shapiro, S., Kaufman, D.W., Miettinen, O.S.: Case-Control Studies on the Acute Effects of Coffee upon the Risk of Myocardial Infarction: Problems in the Selection of a Hospital Control Series, *Am. J. Epidemiol.*, 113: 646-52, 1981.
57. Murray, S.S., Bjelke, E., Gibson, R.W., Schuman, L.M.: Coffee Consumption and Mortality from Ischemic Heart Disease and Other Causes: Results from the Lutheran Brotherhood Study, 1966-1978, *Am. J. Epidemiol.*, 113: 661-7, 1981.
58. Dawber, T.R., Kannel, W.B., Gordon, T.: Coffee and Cardiovascular Disease, Observations from the Framingham Study, *N. Engl. J. Med.*, 291: 871-4, 1974.

59. Grobbee, D.E., Rimm, E.B., Giovannucci, E., Golditz, G., Stampfer, M., Willett, W.: Coffee, Caffeine, and Cardiovascular Disease in Men, *N. Engl. J. Med.*, 323: 1026-32, 1990.
60. Puccio, E.M., McPhillips, J.B., Barrett-Connor, E., Ganiats, T.G.: Clustering of Atherogenic Behaviors in Coffee Drinkers, *Am. J. Public Health*, 80: 1310-3, 1990.
61. Yano, K., Rhoads, G.G., Kagan, A.: Coffee, Alcohol and Risk of Coronary Heart Disease Among Japanese Men Living in Hawaii, *N. Engl. J. Med.*, 297: 405-9, 1977.
62. Rosengren, A., Wilhelmsen, L.: Coffee, Coronary Heart Disease and Mortality in Middle-Aged Swedish Men: Findings from the Primary Prevention Study, *J. Intern. Med.*, 230: 67-71, 1991.
63. Kohlmeler, L., Mensink, G., Kohlmeler, M.: The Relationship between Coffee Consumption and Lipid Levels in Young and Older People in the Heidelberg-Michelstadt-Berlin Study, *Eur. Heart. J.*, 12: 869-74, 1991.
64. Hjermer, I., Holme, I., Velve Byre, K., Leren, P.: Effect of Diet and Smoking Intervention on the Incidence of Coronary Heart Disease, *Lancet*, 12: 1303-10, 1981.
65. Piters, K.M., Colombo, A., Olson, H.G., Butman, S.M.: Effect of Coffee on Exercise-Induced Angina Pectoris due to Coronary Artery Disease in Habitual Coffee Drinkers, *Am. J. Cardiol.*, 55: 277-80, 1985.
66. Davis, B.R., Curb, D., Borhani, N.O., Prineas, R.J., Molteni, A.: Coffee Consumption and Serum Cholesterol in the Hypertension Detection and Follow-Up Program, *Am. J. Epidemiol.*, 128: 124-36, 1988.
67. Thelle, D.S., Arnesen, E., Førde, O.H.: The Tromsø Heart Study, Does Coffee Raise Serum Cholesterol?, *N. Engl. J. Med.*, 308: 1454-7, 1983.
68. Tuomilehto, J., Tanskanen, A., Pietinen, P., Aro, A., Salonen, J. T., Happonen, P., Nissinen, A., Puska, P. : Coffee Consumption is Correlated with Serum Cholesterol in Middle-Aged Finnish Men and Women, *J. Epidemiol. Community. Health*, 41: 237-42, 1987.
69. Schwarz, B., Bischof, H.P., Kunze, M. : Coffee and Cardiovascular Risk: Epidemiological Findings in Austria, *Int. J. Epidemiol.*, 19: 894-8, 1990.
70. Curb, J.D., Reed, D.M., Kautz, J.A., Yano, K.: Coffee, Caffeine, and Serum Cholesterol in Japanese Men in Hawaii, *Am. J. Epidemiol.*, 123: 648-55, 1986.
71. Williams, P.T., Wood, P.D., Vranizan, K.M., Albers, J.J., Garay, S.C., Taylor, C.B.: Coffee Intake and Elevated Cholesterol and Apolipoprotein B Levels in Men, *J.A.M.A.*, 253 : 1407-11, 1985.
72. Klatsky, A.L., Petitti, D.B., Armstrong, M.A., Friedman, G.D.: Coffee, Tea and Cholesterol, *Am. J. Cardiol.*, 55 : 577-8, 1985.

73. Børnaa, K., Arnesen, E., Thelle, D.S., Førde, O.H.: Coffee and Cholesterol: It is all in the Brewing? The Tromsø Study., *Br. Med. J.*, 297 : 1103-4, 1988.
74. Stensvold, I., Tverdal, A., Per Foss, O.: The Effect of Coffee on Blood Lipids and Blood Pressure Results from a Norwegian Cross-Sectional Study, Men and Women, 40-42 Years, *J.Clin. Epidemiol.*, 42 : 877-84, 1989.
75. Pietinen, P., Aro, A., Tuomilehto, J., Uusitalo, U., Korhonen, H.: Consumption of Boiled Coffee is Correlated with Serum Cholesterol in Finland, *Int. J. Epidemiol.*, 19:586-90, 1990.
76. Haffner, S.M., Knapp, J.A., Stern, M.P., Hazuda, H.P., Rosenthal, M., Franco, L.J.: Coffee Consumption, Diet, and Lipids, *Am. J. Epidemiol.*, 122: 1-12, 1985.
77. Salvaggio, A., Periti, M., Miano, L., Quagliana, G., Marzorati, D. : Coffee and Cholesterol, an Italian Study, *Am. J. Epidemiol.*, 134: 149-56, 1991.
78. Anon. : Coffee and Cholesterol, *Lancet*, 2 (8467): 1283-4, 1985.
79. Mathias, S., Garland, C., Barrett-Connor, E., Wingard, D.L.: Coffee, Plasma Cholesterol, and Lipoproteins. A population Study in an Adult Community, *Am. J. Epidemiol.*, 121: 896-905, 1985.
80. Solvoll, K., Selmer, R., Løken, E.B., Foss, O.P., Trygg, K.: Coffee, Dietary Habits, and Serum Cholesterol Among Men and Women 35-49 Years of Age, *Am. J. Epidemiol.*, 129: 1277-88, 1989.
81. Jacobsen, B.K., Thelle, D.S.: The Tromsø Heart Study: Food Habits, Serum Total Cholesterol, HDL Cholesterol, and Triglycerides, *Am. J. Epidemiol.*, 125: 622-30, 1987.
82. Pietinen, P., Geboers, J., Kesteloot, H. : Coffee Consumption and Serum Cholesterol: An Epidemiological Study in Belgium, *Int. J. Epidemiol.*, 17: 98-104, 1988.
83. Green, M.S., Jucha, E. : Association of Serum Lipids with Coffee, Tea, and Egg Consumption in Free-Living Subjects, *J. Epidemiol. Community. Health*, 40 : 324-9, 1986.
84. Shirlow, M.J., Mathers, C.D.: Caffeine Consumption and Serum Cholesterol Levels, *Int. J. Epidemiol.*, 13: 422-7, 1984.
85. Wilson, P.W.F., Garrison, R.J., Kannel, W.B., McGee, D.L., Castelli, W.P.: Is Coffee Consumption a Contributor to Cardiovascular Disease?, *Arch. Intern. Med.*, 149: 1169-72, 1989.
86. Kark, J.D., Friedlander, Y., Kaufmann, N.A., Stein, Y.: Coffee, Tea, and Plasma Cholesterol: the Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study, *Br. Med. J.*, 291: 699-704, 1985.
87. Little, J.A., Shanoff, H.M., Csima, A., Yano, R.: Coffee and Serum-Lipids in Coronary Heart-Disease, *Lancet*, 2: 732-4, 1966.

88. Bellet, S., Kershbaum, A., Aspe, J. : The Effect of Caffeine on Free Fatty Acids, Arch. Intern. Med., 116: 750-2, 1965.
89. Van Dusreldorp, M., Katan, M.B., Demacker, P.N.H.: Effect of Decaffeinated Versus Regular Coffee on Serum Lipoproteins, Am. J. Epidemiol., 132: 33-40, 1990.
90. Paoletti, R., Corsini, A., Tremoli, E., Fumagalli, R., Catapano, A.L. : Effects of Coffee on Plasma Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins, Pharmacol. Res., 21: 27-38, 1989.
91. Bellet, S., Kershbaum, A., Finck, M.: Response of Free Fatty Acids to Coffee and Caffeine, Metabolism, 17: 702-7, 1968.
92. Arnesen, E., Førde, O.H., Thelle, D.S.: Coffee and Serum Cholesterol, Br.Med.J., 288: 1960, 1984.
93. Aro, A., Tuomilehto, J., Kostainen, E., Uusitalo, U., Pietinen, P.: Boiled Coffee Increases Serum Low Density Lipoprotein Concentration, Metabolism, 36: 1027-30, 1987.
94. Thelle, D.S. : Coffee, Cholesterol, and Coronary Heart Disease, Br. Med. J., 302: 804, 1991.
95. Førde, O.H., Knutsen, S.F., Arnesen, E., Thelle, D.S.: The Tromsø Heart Study: Coffee Consumption and Serum Lipid Concentrations in Men With Hypercholesterolaemia: A Randomised Intervention Study, Br. Med. J., 290: 893-5, 1985.
96. Starr, I., Gamble, C.J., Margolles A.: A Clinical Study of the Action 10 Commonly Used Drugs on Cardiac Output, Work and Size; on Respiration, on Metabolic Rate and on the Electrocardiogram, J. Clin. Invest., 16: 799-823, 1937.
97. Grollman, A.: The Action of Alcohol, Caffeine and Tobacco, on the Cardiac Output (and Its Related Functions) of Normal Man, J. Pharmacol. Exp. Ther., 39: 313-27, 1930.
98. Horst, K., Willson, R.J., Smith, R.G.: The Effect of Coffee and Decaffeinated Coffee on Oxygen Consumption, Pulse Rate and Blood Pressure, J. Pharmacol. Exp. Ther., 58: 294-304, 1936.
99. Robertson, D., Frölich, J.C., Carr, R.K., Watson, J.T., Hollifield, J.W., Shand, D.G., Oates, J.A.: Effects of Caffeine on Plasma Renin Activity, Catecholamines and Blood Pressure, N. Engl. J. Med. 298: 181-6, 1978.
100. Whitsett, T.L., Manion, C.V., Christensen, H.D.: Cardiovascular Effects of Coffee and Caffeine, Am. J. Cardiol., 53: 918-22, 1984.
101. Smits, P., Thien, T.H., Van Tlaar, A.: The Cardiovascular Effects of Regular and Decaffeinated Coffee, Br. J. Clin. Pharmacol., 19: 852-4, 1985.
102. Horst, K., Buxton, R.E., Robinson, W.D.: The Effect of the Habitual Use of Coffee or Decaffeinated Coffee upon Blood Pressure and Certain Motor Reactions of Normal Young Men, J. Pharmacol. Exp. Ther., 52: 322-37: 1934.

103. Ammon, H.P., Bleck, P.R., Mandalez, D., Verspohl, E.J.: Adaptation of Blood Pressure to Continuous Heavy Coffee Drinking in Young Volunteers. A Double-Blind Crossover Study, *J. Clin. Pharmacol.*, 15: 701-6, 1983.
104. Myers, M.G. : Effects of Caffeine on Blood Pressure, *Arch. Intern. Med.*, 148: 1189-93, 1988.
105. Izzo, J.L., Ghosal, A., Kwong, T., Freeman, R.B., Jaenike, J.R.: Age and Prior Caffeine Use Alter the Cardiovascular and Adrenomedullary Responses to Oral Caffeine, *Am. J. Cardiol.*, 52: 769-73, 1983.
106. Sharp, D.S., Benowitz, N.L., Osterloh, J.D., Becker, C.E., Smith, A.H., Syme, L.S.: Influence of Race, Tobacco Use, and Caffeine Use on the Relation Between Blood Pressure and Blood Lead Concentration, *Am. J. Epidemiol.*, 131: 845-54, 1990.
107. Sung, B.H., Lovallo, W. R., Pincomb, G.A., Wilson, M.F.: Effects of Caffeine on Blood Pressure Response During Exercise in Normotensive Healthy Young Men, *Am. J. Cardiol.*, 65: 909-13, 1990.
108. Robertson, D., Hollister, A.S., Kincaid, D., Workman, R., Goldberg, M.R., Tung, C., Smith, B.: Caffeine and Hypertension, *Am. J. Med.*, 77: 54-60, 1984.
109. Freestone, S., Ramsay, L.E.: Effect of Coffee and Cigarette Smoking on the Blood Pressure of Untreated and Diuretic-Treated Hypertensive Patients, *Am. J. Med.*, 73: 348-53, 1982.
110. Brown, C.R., Benowitz, N.L.: Influence of Coffee and Smoking on Cholesterol, Glucose, Blood Pressure, and Heart Rate-A Circadian Study, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43: 151, 1988.
111. Bertrand, C.A., Pomper, I., Hillman, G., Duffy, J.C., Michell, I.: No Relation Between Coffee and Blood Pressure, *N. Engl. J. Med.*, 299: 315-6, 1978.
112. Lang, T., Degoulet, P., Aime, F., Fouriaud, C., Jacquinet-Salord, M., Laprugne, J., Main, J., Oeconomos, J., Phalente, J., Prades, A.: Relation Between Coffee Drinking and Blood Pressure: Analysis of 6, 321 Subjects in Paris Region, *Am. J. Cardiol.*, 52: 1238-42, 1983.
113. Rosmarin, P.C.: Coffee and Coronary Heart Disease: A Review, *Progress in Cardiovascular Disease*, 32: 239-45, 1989.
114. Paspas, P., Vassalle, M.: Mechanism of Caffeine-Induced Arrhythmias in Canine Cardiac Purkinje Fibers, *Am. J. Cardiol.*, 53: 313-9, 1984.
115. Myers, M.G., Harris, L., Leenen, F.H.H., Grant, D.M. : Caffeine as a Possible Cause of Ventricular Arrhythmias during the Healing Phase of Acute Myocardial Infarction, *Am. J. Cardiol.*, 59: 1024-8, 1987.
116. Myers, M.G.: Caffeine and Cardiac Arrhythmias, *Ann.Intern.Med.*, 114: 147-50, 1991.

117. Mettlin, C., Graham, S.: Dietary Risk Factors in Human Bladder Cancer, *Am. J. Epidemiol.*, 110: 255-63, 1979.
118. Cole, P.: Coffee-Drinking and Cancer of the Lower Urinary Tract, *Lancet*, i: 1335, 1971.
119. Risch, H.A., Burch, J.D., Miller, A.B., Hill, G.B., Steele, R., Howe, G.R.: Dietary Factors and the Incidence of Cancer of the Urinary Bladder, *Am. J. Epidemiol.*, 127: 1179-91, 1988.
120. González, C.A., Lopez-Abente, G., Errezola, M., Castejón, J., Estrada, A., Garcia-Milá, M., Gili, P., Huguet, M., Serrat, M., Soler, F., Rodriguez, C.: Occupation, Tobacco Use, Coffee and Bladder Cancer in the County of Mataro (Spain), *Cancer*, 55: 2031-4, 1985.
121. MacMahon, B., Yen, S., Trichopoulos, D., Warren, K., Nardi, G.: Coffee and Cancer of the Pancreas, *N. Engl. J. Med.*, 304: 630-3, 1981.
122. Lin, R.S., Kessler, I.I. : A Multifactorial Model for Pancreatic Cancer in Man, *Epidemiologic Evidence*, *J.A.M.A.*, 245: 147-52, 1981.
123. Jick, H., Dinan, B.J.: Coffee and Pancreatic Cancer, *Lancet*, 11: 92, 1981.
124. Whittemore, A.S., Paffenbarger, R.S., Anderson, K., Halpern, J.: Early Precursors of Pancreatic Cancer in College Men, *J. Chron. Dis.*, 36: 251-6, 1983.
125. Ghadirian, P., Simard, A., Ballargeon, J.: Tobacco, Alcohol, and Coffee and Cancer of the Pancreas, *Cancer*, 67: 2664-70, 1991.
126. Pozner, J., Papatestas, A.E.: Methylxanthines and Breast Cancer, *J.A.M.A.*, 255: 748, 1986.
127. Pozniak, P.C. : The Carcinogenicity of Caffeine and Coffee: A Review, *J.Am. Diet. Assoc.*, 85: 1127-33, 1985.
128. Snowdon, D.A., Phillips, R.: Coffee Consumption and Risk of Fatal Cancers, *Am. J. Public. Health.*, 74: 820-3, 1984.
129. Anon.: Coffee Consumption and Cancer of the Pancreas, *Nutr. Rev.*, 40: 262-3, 1982.
130. Cuckle, H.S., Kinlen, L.J.: Coffee and Cancer of the Pancreas, *Br. J. Cancer.*, 44: 760-1, 1981.
131. Jacobsen, B.K., Thelle, D.S.: Coffee, Cholesterol, and Colon Cancer: Is There a Link?, *Br. Med. J.*, 294: 4-5, 1987.
132. Pozner, J., Papatestas, A.E., Fagerstrom, R., Schwartz, I., Saevitz, J., Feinberg, M., Aufses, A.H.: Association of Tumor Differentiation with Caffeine and Coffee Intake in Women with Breast Cancer, *Surgery*, 100: 482-8, 1986.
133. Peter, F.M.: Diet, Naturally Occurring Carcinogens, Diet, Nutrition and Cancer, National Academy Press, Washington, D.C, 234-76, 1982.

134. Leonard, T.K., Watson, R.R., Mohs, M.E. : The Effects of Caffeine on Various Body Systems: A Review, *J. Am. Diet. Assoc.*, 87: 1048-53, 1987.
135. Elta, G.H., Behler, E.M., Colturi, T.J. : Comparison of Coffee Intake and Coffee-Induced Symptoms in Patient with Duodenal Ulcer, Nonulcer Dyspepsia, and Normal Controls, *Am. J. Gastroenterol.*, 85: 1339-42, 1990.
136. Cohen, S.: Pathogenesis of Coffee-Induced Gastrointestinal Symptoms, *N.Engl.J. Med.*, 303 : 122-4, 1980.
137. Massey, L.K., Wise, K.J.: The Effect of Dietary Caffeine on Urinary Excretion of Calcium, Magnesium, Sodium and Potassium in Healty Young Females, *Nutr. Res.*, 4: 43-50, 1984.
138. Massey, L.K., Opryszek, A.A.: No Effects of Adaptation to Dietary Caffeine on Calcium Excretion in Young Women, *Nutr. Res.*, 10: 741-7, 1990.
139. Massey, L.K., Hollingbery, P.W.: Acute Effects of Dietary Caffeine and Sucrose on Urinary Mineral Excretion of Healthy Adolescents, *Nutr. Res.*, 8: 1005-12, 1988.
140. Massey, L.K., Hollingbery, P.W.: Acute Effects of Dietary Caffeine and Aspirin on Urinary Mineral Excretion in Pre-and Postmenopausal Women, *Nutr. Res.*, 8: 845-51, 1988.
141. Kiel, D.P., Felson, D.T., Hannan, M.T., Anderson, J.J., Wilson, P.W.F.: Caffeine and the Risk of Hip Fracture: The Framingham Study, *Am. J. Epidemiol.*, 132: 675-84, 1990.
142. Anon.: Dietary Caffeine and Calcium Excretion, *Nutr. Rev.*, 46 : 232-4, 1988.
143. Whiting, S.J., Whitney, H.L. : Effect of Dietary Caffeine and Theophylline on Urinary Calcium Excretion in the Adult Rat, *J. Nutr.*, 117: 1224-8, 1987.
144. Yeh, J.K., Aloia, J.F., Semla, H.M., Chen, S.Y.: Influence of Injected Caffeine on the Metabolism of Calcium and the Retention and Excretion of Sodium, Potassium, Phosphorus, Magnesium, Zinc and Copper in Rats, *J. Nutr.*, 116: 273-80, 1986.
145. Anon.: Caffeine Can Increase Brain Serotonin Levels, *Nutr. Rev.*, 46: 366-7, 1988.
146. Anon.: Coffee: Should We Stop Drinkig It?, *Lancet*, 31: 256, 1981.
147. Ashton, C.H.: Caffeine and Health, *Br. Med. J.*, 295: 1293-4, 1987.
148. Lieberman, H.R., Spring, B.J., Garfield, G.S.: The Behavioral Effects of Food Constituents: Strategies Used in Studies of Amino Acids, Protein, Carbohydrate and Caffeine, *Nutr. Rev.*, Suppl. 44: 61-9, 1986.
149. Ammon, H.P.T.: Biochemical Mechanism of Caffeine Tolerance, *Arch. Pharm.*, 324: 261-7, 1990.

150. Akinyanju, P., Yudkin, J.: Effect of Coffee and Tea on Serum Lipids in the Rat, *Nature*, 214: 426-7, 1967.
151. Naismith, D.J., Akinyanju, P.A., Yudkin, J.: Influence of Caffeine-Containing Beverages on the Growth, Food Utilization and Plasma Lipids of the Rat, *J. Nutr.*, 97 : 375-81, 1969.
152. Sannenwirth, A.C., Jarett, L. : *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, The C.V. Mosby Company, 1980.
153. Sümbüloğlu, K. : *Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik*, Matış Yayınları-3, Çağ Matbaası, Ankara, 1978.
154. Astrup, A., Toubro, S., Cannon, S., Hein, P., Breum, L., Madsen, J. : Caffeine: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of its Thermogenic, Metabolic, and Cardiovascular Effects in Healthy Volunteers, *Am. J. Clin. Nutr.*, 51: 759-67, 1990.
155. Dulloo, A.G., Geissler, G.A., Horton, T., Collins, A., Miller, D.S. : Normal Caffeine Consumption: Influence on Thermogenic and Daily Energy Expenditure in Lean and Postobese Human Volunteers, *Am. J. Clin. Nutr.*, 49: 44-50, 1989.
156. Acheson, K.J., Zahorska-Markiewicz, B., Pittet, M.D., Anantharaman, K., Jéquier, E.: Caffeine and Coffee: Their Influence on Metabolic Rate and Substrate Utilization in Normal Weight and Obese Individuals, *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 989-97, 1980.
157. Le Blanc, J., Jobin, M., Côté, J., Samsom, P., Labrie, A.: Enhanced Metabolic Response to Caffeine in Exercise-Trained Human Subjects, *J. Appl. Physiol.*, 59: 832-7, 1985.
158. McNaughton, L.R. : The Influence of Caffeine Ingestion on Incremental Treadmill Running, *Brit. J. Sports.Med.*, 20: 109-12, 1986.
159. Zimmerberg, B., Carr, K.L., Scott, A., Lee, H.H., Weider, J.M.: The Effects of Postnatal Caffeine Exposure on Growth, Activity and Learning in Rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39: 883-8, 1991.
160. Bukowiecki, L.J., Lupien, J., Folléa, N., Jahjah, L.: Effects of Sucrose, Caffeine, and Cola Beverages on Obesity, Cold Resistance, and Adipose Tissue Cellularity, *Am. J. Physiol.*, 244: R 500-7, 1983.
161. Høstmark, A.T., Spydevold, Ø., Lystad, E., Haug, A., Eilertsen, E., Bjerkedal, T.: Coffee Drinking, Plasma Lipoproteins and Fecal Cholesterol Excretion in the Rat, *Nutr. Rep. Int.*, 35: 317-24, 1987.
162. Bakk, A.A.A., Grobbee, D.E. : The Effect on Serum Cholesterol Levels of Coffee Brewed by Filtering or Boiling, *N. Engl. J. Med.*, 23: 1432-7, 1989.
163. Donahue, R.P., Orchard, T.J., Stein, M.D., Kuller, L.H.: Lack of an Association Between Coffee Consumption and Lipoprotein Lipids and Apolipoproteins in Young Adults: The Beaver Country Study, *Prev. Med.*, 16: 796-802, 1987.

164. Aro, A., Kostianen, E., Huttunen, J.K., Seppölä, E., Vapaatalo, H.: Effects of Coffee and Tea on Lipoproteins and Prostanoids, *Atherosclerosis*, 57: 123-8, 1985.
165. Heyden, S., DeMaria, W., Johnston, W.W., O'Fallon, W.M.: Caffeine Effects on Cholesterol and Development of Aortic and Coronary Atherosclerosis in Rabbits, *J. Chron. Dis.*, 21:677-85, 1969.
166. Callahan, M.M., Rohovsky, M.W., Robertson, R.S., Yesair, D.W.: The Effect of Coffee Consumption on Plasma Lipids, Lipoproteins, and the Development of Aortic Atherosclerosis in Rhesus Monkeys Fed an Atherogenic Diet, *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 834-45, 1979.
167. Lin, B.B., Chen, H.L., Huang, P.C.: Effects of Instant Pauchong Tea, Catechin, and Caffeine on Serum Cholesterol and Serum Low-Density Lipoprotein in Mice, *Nutr. Rep. Int.*, 34 : 821-9, 1986.
168. Fears, R.: The Hypercholesterolaemic Effect of Caffeine in Rats Fed on Diets with and without Supplementary Cholesterol, *Br.J. Nutr.*, 39: 363-74, 1978.
169. Høstmark, A.T., Haug, A., Bjerkedal, T., Eilertsen, E. Spydevold, Ø., Lystad, E. : Coffee Drinking Reduces Fecal Sterol Excretion in the Rat, *Nutr. Rep. Int.*, 34: 119-27, 1986.
170. Høstmark, A.T., Lystad, E., Haug, A., Bjerkedal, T., Eilertsen, E.: Effect of Boiled and Instant Coffee on Plasma Lipids and Fecal Excretion of Neutral Sterols and Bile Acids in the Rat, *Nutr. Rep. Int.*, 38: 859-64, 1988.
171. Bak, A.A.A., Grobbee, D.E. : Caffeine, Blood Pressure, and Serum Lipids, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53: 971-5, 1991.
172. Superko, H.R., Bortz, W., Williams, P.T., Albers, J.J., Wood, P.D.: Caffeinated and Decaffeinated Coffee Effects on Plasma Lipoprotein Cholesterol, Apolipoproteins, and Lipase Activity: A Controlled, Randomized Trial, *Am. J. Clin. Nutr.*, 54: 599-605, 1991.
173. Aro, A., Teirilä, J., Gref, C.G.: Dose - Dependent Effect on Serum Cholesterol and Apoprotein B Concentrations by Consumption of Boiled, Non-filtered Coffee, *Atherosclerosis*, 83: 257-61, 1990.
174. Zock, P.L., Katan, M.B., Merkus, M. P., Van Dusseldorp, M., Harryvan J.L.: Effect of a Lipid-Rich Fraction from Boiled Coffee on Serum Cholesterol, *Lancet*, 335: 1235-7, 1990.
175. Sanders, T.B.A., Sandaradura, S.: The Cholesterol-Raising Effect of Coffee in the Syrian Hamster, *Br.J. Nutr.*, 68: 431-4, 1992.
176. Fried, R.E., Levine, D.M., Kwiterovich, P.O., Diamond, E.L., Wilder, L.B., Moy, T.F., Pearson, T.A.: The Effect of Filtered-Coffee Consumption on Plasma Lipid Levels, *J.A.M.A.*, 267: 811-5, 1992.

177. Salonen, J.T., Happonen, P., Salonen, R., Korhonen, H., Nissinen, A., Puska, P., Tuomilehto, J., Vartiainen, E.: Interdependence of Associations of Physical Activity, Smoking, and Alcohol and Coffee Consumption with Serum High-Density Lipoprotein and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol- A Population Study in Eastern Finland, *Prev. Med.*, 16: 647-58, 1987.
178. Anon.: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results, I. Reduction in the Incidence of Coronary Heart Disease, Lipid Research Clinics Program., *J.A.M.A.*, 251:351-64, 1984.
179. Kannel, W.B., Castelli, W.P., Gordon, T.: Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease, *Ann. Intern. Med.*, 90: 85-91, 1979.
180. Grundy, S.M.: Cholesterol and Coronary Heart Disease. Future Directions, *J.A.M.A.*, 264: 3053-9, 1990.
181. Miller, N.E., Førde, O.H., Thelle, D.S., Mjøs, O.D.: The Tromsø Heart Study. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart-Disease: A Prospective Case-Control Study, *Lancet*, 7: 965-7, 1977.
182. Greger, J.L., Emery, S.M.: Mineral Metabolism and Bone Strength of Rats Fed Coffee and Decaffeinated Coffee, *J. Agr.Food. Chem.*, 35: 551-6, 1987.
183. Morch, T.A., Lynch, S.R., Cook, J.D.: Inhibition of Food Iron Absorption by Coffee, *Am. J. Clin. Nutr.*, 37: 416-20, 1983.
184. Mehta, S.W., Pritchard, M.E., Stegman, C.: Contribution of Coffee and Tea to Anemia Among NHANES II Participants, *Nutr.Res.*, 12: 209-22, 1992.

EKLER

Rat Yeminin Bileşimi

Besin Öğeleri (100 gram yemde)

Nem	10.29 g
Kül	6.78 g
Selüloz	7.43 g
Protein	15.68 g
Toplam Şeker	8.33 g
Yağ	2.53 g
Beta Karoten	0.007 mg
A vitamini	1376 IU
E vitamini	11.23 mg
B ₆ vitamini	0.847 mg
Selenyum	0.012 mg
Çinko	11.30 mg

Yağ Asitleri Bileşimi (%)

Doymuş Yağ Asitleri	
Miristik C-14-0	0.913
Palmitik C-16-0	19.154
Stearik C-18-0	5.420
Toplam Doymuşlar	25.487
Doymamış Yağ Asitleri	
Miristoleik C-14-1	0.183
Palmitoleik C-16-1	0.951
Oleik C-18-1	31.586
Linoleik C-18-2	39.649
Linolenik C-18-3	2.143
Toplam doymamışlar	74.512

Amino Asit Analizleri (mg/100 g yem)

Lizin	660
Histidin	482
Amonyak	192
Arjinin	902
Asparajin	917
Treonin	465
Serin	540
Glutamik asit	1792
Prolin	778
Glisin	736
Alanin	756
Sistin	206
Valin	806
Metionin	214
İsolöysin	605
Löysin	1013
Tirozin	376
Fenil alanin	732

Serum Kolesterol Tayin Yöntemi

Kimyasal Analiz Prensibi

Kolesterol, enzimatik hidroliz ve oksidasyondan sonra tespit edilir. Fenol ve peroksidaz varlığında hidrojen peroksit ve 4-aminoantipirinden, indikatör quinoneimine oluşur. Oluşan renk miktarı doğrudan doğruya serum total kolesterol içeriği ile orantılıdır.



Örnek

Serum

Belirteçler

İçerikleri	Solüsyonun Başlangıç Konsantrasyonu
I. Belirteç	
4. Aminoantipirin	0.25 mmol/L
Fenol	25 mmol/L
Peroksidaz	> 5 U/mL
Kolesterol ekteraz	> 0.15 U/mL
Kolesterol oksidaz	> 0.1 U/mL
Standart	200 mg/dL (5.17 mmol/L)

Belirtecin Hazırlanışı

1. Belirteç
İçerik kullanım için hazırdır

2. Standart
İçerik kullanım için hazırdır

Uygulama

Tüplere pipetle aşağıdakiler konur.

	Belirteç Kör (µL)	Örnek (µL)
Örnek	-	10
Belirteç	1000	1000

Tüpler karıştırılır, 10 dakika 20-25°C'de inkübe edilir. 60 dakika içerisinde örneklerin absorban değerleri (A örnek) belirteç içeren köre karşı, 500 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofotometrede okunur.

Hesaplama:

$$\text{Örneğin Kolesterol Konsantrasyonu} = \frac{A \text{ örnek}}{A \text{ standart}} \times \text{standartın konsantrasyonu}$$

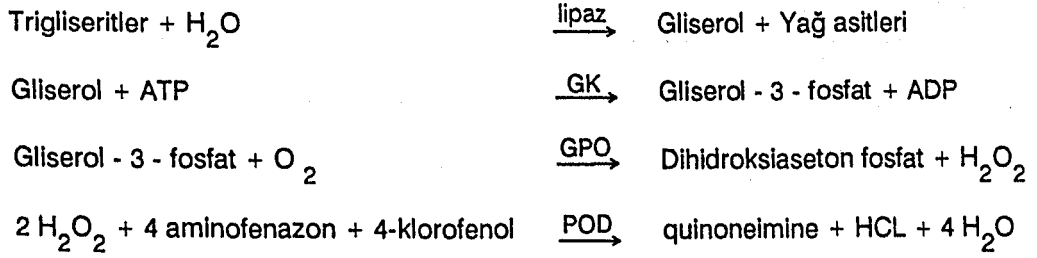
Kaynaklar:

1. Richmond, N. : Clin. Chem., 19: 1350-56, 1973.
2. Roeschlau, P., Bernt, E. and Gruber, W. J.: Clin. Chem. Clin. Biochem., 12: 403,1974.
3. Trinder, P.: Ann. Clin. Biochem., 6: 24, 1969.

Serum Trigliserit Tayin Yöntemi

Temel Prensipler

Lipaz ile enzimatik hidrolizden sonra kolorimetrik olarak trigliseritler tespit edilir. Peroksidazın katalitik etkisinde hidrojen peroksit, 4-aminofenazone ve 4-klorofenolün oluşturduğu indikatör quinoneimine'dir.



Belirtecin İçeriği

İçindekiler	Analizdeki Konsantrasyonu
1. Tampon	
Pipes Tampon	40 mmol/L, pH 7.5
4-kloro-fenol	5.0 mmol/L
Magnezyum-iyonları	5.0 mmol/L
2. Enzimatik Belirteçler	
4-aminofenazon	0.4 mmol/L
ATP	1.0 mmol/L
Lipaz	> 150 U/mL
Gliserol-kinaz	> 0.4 U/mL
Gliserol-3-fosfat	> 1.5 U/mL
Peroksidaz	> 0.5 U/mL
Standart	2.29 mmol/L (200 mg/dL)

Solüsyonların Hazırlanması

1. Tampon

İçerik kullanım için hazırdır.

2. Enzimatik Belirteç

Kullanım için hazırdır.

Uygulama

Test tüplerine pipetle aşağıdakiler konur.

	Belirteç Kör (µL)	Standart (µL)	Örnek (µL)
Örnek	-	-	10
Standart	-	10	-
Belirteç	1000	1000	1000

Yukarıdaki düzende hazırlanan tüpler karıştırılır. 10 dakika 20-25°C'de inkübe edilir. 60 dakika içerisinde, 500 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofometrede örneğin (A örnek) ve standardın (A standart) absorban değeri, köre karşı okunur.

Hesaplama:

$$\text{Trigliserit kontantrasyonu} = \frac{\text{A örnek}}{\text{A standart}} \times 200 = \text{mg/dL}$$

$$\text{VLDL-kolesterolü} = \frac{\text{Trigliserit}}{5}$$

Kaynaklar:

1. Jacobs, N.J., Yan Denmark, P.J. : Arch. Biochem. Biophys., 88: 250-55, 1960.
2. Koditscheck, K.L., Umbreit, W.W.: J. Bacteriol., 98: 1063-68, 1969.
3. Trinder, P.: Ann. Clin. Biochem, 6: 24-7, 1969.

Serumda HDL-Kolesterol Tayin Yöntemi

Temel PrensiP

Magnezyum iyonlarının varlığında, fosfotungstik asitin ilave edilmesi düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikron fraksiyonlarını miktar olarak çökeltilir. Santrifüjden sonra, kalan üst tabakada yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) fraksiyonundaki kolesterol konsantrasyonu tespit edilir.

Belirtecin İçeriği

İçindekiler	Solüsyonun Başlangıç Konsantrasyonu
Fosfotungstik Asit	0.55 mmol/L
Magnezyum Klorit	25 mmol/L

Uygulama

Santrifüj tüpüne pipetle 500 uL örnek ve üzerine 1000 uL hazır çökteltici solüsyon konur, karıştırılır, oda ısısında 10 dakika bekletilir ve daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. İki saat içerisinde çökteltinin üzerinde kalan kısım ayrılır ve kolesterol içeriği CHOD-PAP metodu ile saptanır.

Test tüpüne pipetle aşağıdakiler konur.

	Belirteç Kör (µL)	Standart (µL)	Örnek (µL)
Örnek	-	-	100
Standart	-	100	-
Belirteç	1000	1000	1000

Ek: 4'ün devamı

Tüpler karıştırılır, 10 dakika 20-25 °C'de bekletilir. Bir saat içerisinde, 500 nm dalga boyuna ayarlanmış spektrofotometrede, köre karşı örneğin (A örnek) ve standardın (A standart) absorban değeri okunur.

Hesaplama:

$$\text{HDL-Kolesterolü} = \frac{\text{A örnek}}{\text{A absorban}} \times 200 \times \text{Seyretme faktörü (1.1)}$$

$$\text{LDL - Kolesterolü} = \text{Total Kolesterol} - \text{VLDL Kolesterol} - \text{HDL Kolesterolü}$$

Kaynaklar:

1. Assmann, G.: Internist, 20: 559, 1979.
2. Friedewald, W. T.et al.: Clin. Chem., 18: 499, 1972.
3. Lopes-Virella, M.F., et al.: Clin. Chem., 23: 882, 1977.

Ratların Yem Tüketimi ve Kafein Tüketim Miktarı

Gruplar (n:10)	Yem Miktarı (g/grup/30 gün)	Kafein Miktarı (mg/grup/30 gün)	Kafein Miktarı (mg/rat/gün)	Kafein Miktarı (mg/kg/gün)
Kontrol	5667	-	-	-
Kahve	6052	7262.4	24.21	118.67
Kafein	6922	8306.4	27.69	123.06
Kolesterol	7614	-	-	-
Kolesterol + Kahve	6204	7444.8	24.82	129.25