



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TOPLUMUMUZDA SAĞLIKLI BİREYLERDE VE KARDİYOVASKÜLER
HASTALIĞI OLAN OLGULARDA YAĞ ASİDİ PROFİLİNİN VE YAĞ
DOKUSU HORMONLARININ DÜZEYLERİNİN (ADİPONEKTİN,
LEPTİN, REZİSTİN) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esmâ ERÖZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA –2009



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TOPLUMUMUZDA SAĞLIKLI BİREYLERDE VE KARDİYOVASKÜLER
HASTALIĞI OLAN OLGULARDA YAĞ ASİDİ PROFİLİNİN VE YAĞ
DOKUSU HORMONLARININ DÜZEYLERİNİN (ADİPONEKTİN,
LEPTİN, REZİSTİN) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esmâ ERÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç.Dr. Yeşim ÖZARDA

BURSA –2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular	40
Tartışma ve Sonuç	49
Kaynaklar	56
Ekler	69
Teşekkür	70
Özgeçmiş	71

ÖZET

Toplumumuzda kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansı ve buna bağlı ölümler batı toplumlarına göre 2–3 kat kadar yüksektir. Son 10–15 yıl içinde toplumumuzdaki KVH ile ilgili çeşitli risk faktörlerinin durumu (kan lipitleri, genetik faktörler, inflamasyon belirteçleri, metabolik sendrom, obezite, sigara alışkanlığı gibi) ayrıntılı bir Şekil–de belirlenmiştir. Ancak, dolaşımdaki yağ asitlerinin durumu, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosahekzaenoik asit (DHA) düzeyleri ve adiponektin, leptin ve rezistin gibi adipokinlerin düzeyleri ile ilgili sistematik bir çalışma ve veri yoktur.

Dolaşımdaki ω -3 grubu yağ asitleri düzeylerinin (KVH), Alzheimer hastalığı, depresyon ve bazı kanserlerle ilgisi vardır. ω -3 yağ asitlerinden zengin beslenme KVH ve buna bağlı ölümleri azaltmaktadır. Ayrıca yağ asitlerinin dışında, yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin KVH, diyabet ve kanser gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişimi açısından oldukça önemli olduğu belirtilmektedir.

Bu nedenle, sağlıklı erişkinlerde ve anjiyo hastalarında yağ asitleri ile adipokinlerin düzeylerini ölçmeyi ve aralarındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bu amaçla 18–45 yaşları arasında sağlıklı 127 sağlıklı gönüllü erişkin ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve koroner anjiyografisi yapılan 101 gönüllü anjiyo hastası çalışmaya alındı. Tüm olguların lipit profili (total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol), glukoz düzeyleri, yağ asidi profili, adiponektin leptin ve rezistin düzeyleri belirlendi. Ayrıca, anjiyo hastalarının Gensini skorları hesaplandı.

Çalışmamızda KVH olan gruptaki kişilerin toplam ω -3 yağ asitleri, EPA ve DHA düzeyleri sağlıklı gruptaki katılımcılara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca sağlıklı bireyler ile KVH olan bireylerin adiponektin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamakla beraber KVH olanların rezistin düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Anahtar kelimeler: Yağ asidi profili, adipokinler, kardiyovasküler hastalık, omega-3, omega-6.

SUMMARY

Evaluation of Levels of Fatty Acid Profile and Adipose Tissue Hormones (Adiponectin, Leptin, Resistin) of Healthy Subjects and in Case of Cardiovascular Disease

In our society, prevalence of cardiovascular disease (CVD) and deaths related to this are 2–3 times higher than western society. In last 10–15 year, state of various risk agent factors that is related to CVD in our society (blood lipids, genetic factors, inflammation spesifications, metabolic syndrome, obesity, habit of smoking) has been determined. However, there is no systematic study and data about state of fatty acids in circulation, EPA and DHA levels and adipokin levels like adiponectin, leptin and resistin.

Levels of ω -3 grup fatty acids in circulation is related to CVD, Alzheimer's disease, depression and some cancers. Wealthy nourishment from ω -3 grup fatty acids (eicosapentaenoic acid; EPA ve docosahekzaenoic acid; DHA) reduces to CVD and some deaths related to this. Besides, except fatty acids, adipokines that is secreted from adipose tissue is specified that is quite important in terms of improvement of disease related to obesity like diabetes and cancer.

Therefore, we have purposed to measure levels of adipokines and fatty acids on healty adults and angio patients and to analyse between both of them. For this purpose, 127 healthy vounteer adult who is between 18–45 years old and 101 angio patients who applied to Uludağ University Medical Faculty Department of Cardiology and was operated on coronary angiography have been included in the study. Lipid profile of all cases (total cholesterol, trigliserid, HDL cholesterol, LDL cholesterol), glukoz levels, profile of fatty acids, adiponectin leptin and resistin levels have been determined. Besides, Gensini scores of angio patients were estimated.

In our study, total ω -3 fatty acids, EPA and DHA levels of people who are in CAD grup were found low significantly in comparison to participators who are in healthy grup. Besides although there is no significant difference

between adiponectin and leptin levels of people who are healthy and people who are CVD, resistin levels of people who are CVD were found low significantly in comparison to people who are healthy.

Key Words: Fatty acid profile, adipokines, cardiovascular disease, omega-3, omega-6.

GİRİŞ

Yağ Asitlerine Genel Bakış

Yağ asitleri alifatik zincire sahip monokarboksilik asitlerdir (1). Fizyolojik pH'da 4.8 civarında bir pK_a değerine sahip olan uç karboksil grubu ($-COOH$), $-COO^-$ şeklinde iyonize olur. Anyonik grubun suya karşı ilgisi vardır. Bu ilgi, yağ asidine amfipatik özellik (hem hidrofilik, hem de hidrofobik bölgelere sahip olma özelliği) kazandırır. Bununla birlikte uzun zincirli yağ asitlerinde hidrofobik kısım baskındır. Bu moleküller suda oldukça güçlü bir çözünmezlik özelliği gösterdiğinden dolaşımında albümine bağlı olarak taşınmaktadırlar. Plazmada bulunan yağ asitlerinin % 90'ından fazlası lipoproteinlerin yapısındaki yağ asidi esterleri (özellikle triaçilgliserol, kolesterol esterleri ve fosfolipitler) şeklinde bulunur. Esterifiye olmamış yağ asitleri toplam yağ asitlerinin %8–10'u kadardır ve dolaşımında albümine bağlı olarak taşınırlar (2, 3).

Yağ Asitlerinin Fonksiyonları (2)

–Triaçilgliserol bünyesindeki esterleşmemiş yağ asitleri vücudun ana enerji kaynağı olarak işlev görürler.

–Serbest yağ asitleri enerji üretmek amacıyla karaciğer, kas gibi birçok doku tarafından okside edilebilirler.

–Yağ asitleri ayrıca glikolipit, fosfolipit gibi yapısal membran lipitlerinin komponentleridir.

–Eikozonoidler gibi önemli moleküller için prekürsördürler.

Yağ Asitlerinin Sınıflandırılması

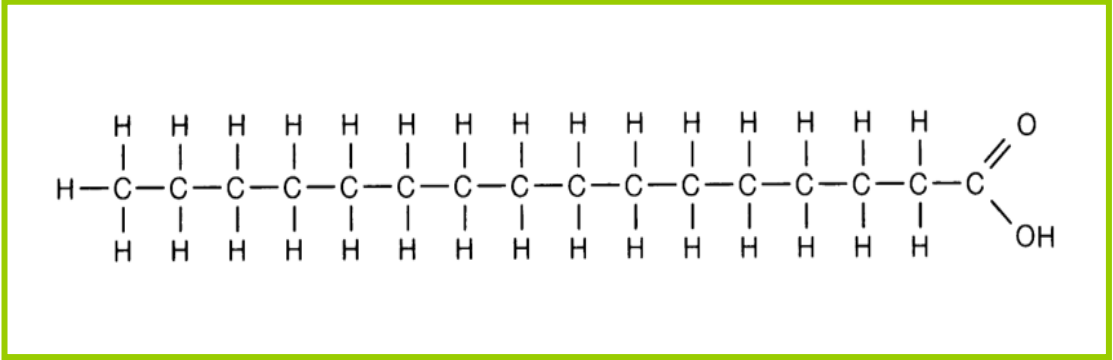
Rastgele yapılmış bir sınıflandırmaya göre: 2–4 karbon atomu içeren yağ asitleri kısa zincirli, 6–10 karbon atomu içeren yağ asitleri orta zincirli,

12–26 karbon atomu içeren yağ asitleri uzun zincirli yağ asitleri olarak gruplandırılmıştır. İnsan beslenmesi ve metabolizmasında önemli yeri olan yağ asitleri, çift sayıda karbon atomu içeren uzun zincirli yağ asitleridir (4).

Yağ asitleri **doymuşluk durumlarına göre** daha ileri sınıflandırılırlar (2, 3, 5).

I. Doymuş Yağ asitleri:

Karbon atomları arasında hiç çift bağ içermezler.

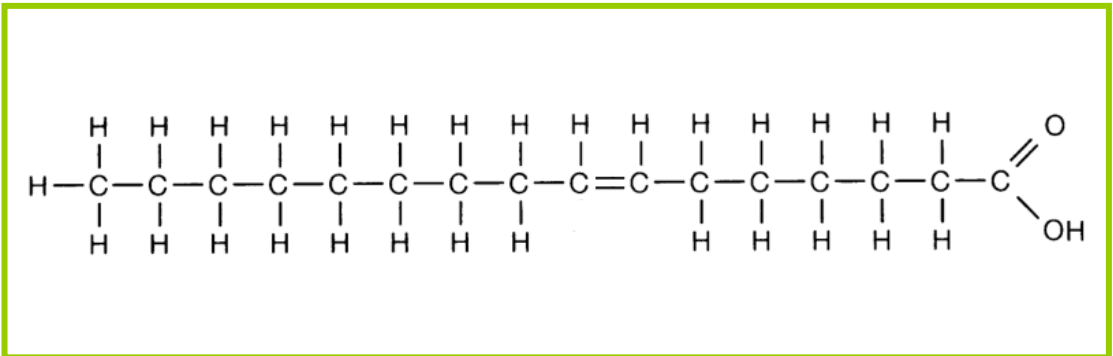


Şekil—1: Doymuş yağ asidi örneği; palmitik asit

II. Doymamış Yağ asitleri:

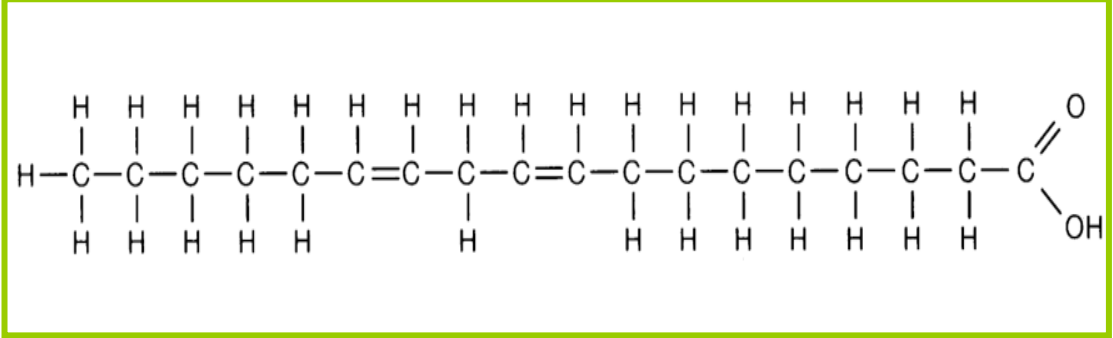
Karbon atomları arasında bir veya daha fazla sayıda çift bağ içerirler. Doymamışlık derecelerine göre alt gruplara ayrılırlar;

II.a. Tekli Doymamış Yağ asitleri: Tek çift bağ içerirler.

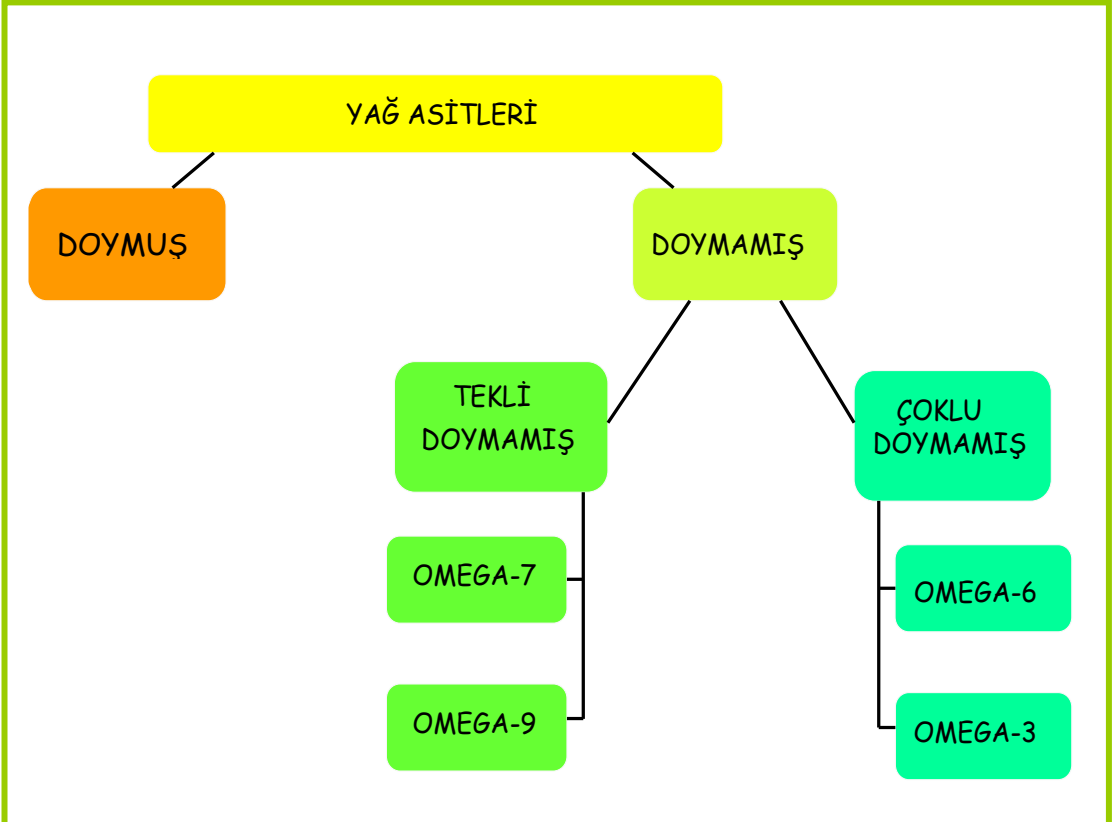


Şekil—2: Tekli doymamış yağ asidi örneği; oleik asit

II.b. Çoklu Doymamış Yağ asitleri: İki veya daha fazla sayıda çift bağ içerirler. Hem hayvansal, hem de bitkisel kaynaklı çoklu doymamış yağ asitlerinde çift bağlar daima üç karbon arayla yerleşirler.

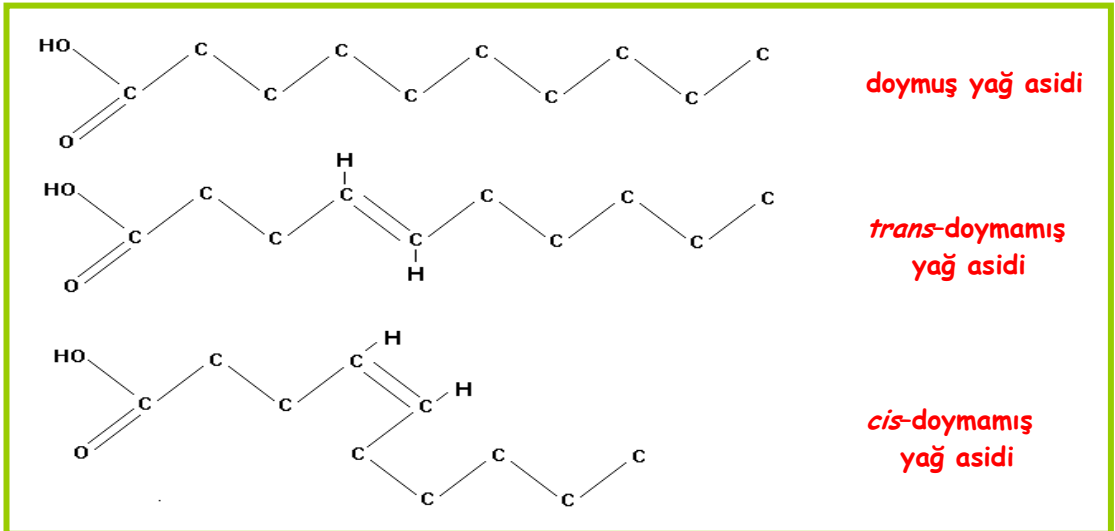


Şekil-3: Çoklu doymamış yağ asidi örneği; linoleik asit



Şekil-4: Yağ asitlerinin doymuşluk derecelerine göre sınıflandırılması

Doymamış yağ asitlerinde çift bağın her iki tarafındaki karbon atomlarına bağlı hidrojen gruplarının konfigürasyonuna göre geometrik izomerler ortaya çıkmaktadır. Çift bağın her iki tarafındaki hidrojen atomları aynı tarafta ise *cis*, ters taraflarda ise *trans* izomerler meydana gelmektedir (6). Doğal doymamış yağ asitlerinde çift bağlar hemen daima *cis* konumunda bulunurlar(2, 5). Bir *cis* bağın zincire girişi yağ asidinin “burkulmasına” neden olur (2). Bir yağ asidinde *cis* çift bağ sayısındaki artış, molekülde çeşitli olası uzamsal konfigürasyonlar oluşmasına yol açar; örneğin dört tane *cis* konumunda çift bağa sahip araşidonik asit “kırık” veya U biçimi bir görünüm alabilir. Bu durumun, moleküllerin zarlarda paketlenmesi ve yağ asitlerinin fosfolipitler gibi daha karmaşık moleküller içinde işgal edecekleri yerin belirlenmesinde büyük bir önemi vardır. *Trans* çift bağların bulunması bu uzamsal ilişkiyi değiştirecektir. *Trans* çift bağında yağ asidi “düz” halde kalmaya devam eder (5). *Trans* yağ asitleri kimyasal olarak doymamış yağ asidi olarak sınıflandırılır ama vücutta daha çok doymuş yağ asidi gibi davranırlar (2). *Trans* yağ asitleri bitkilerde doğal olarak bulunmaz ve hayvanlarda küçük miktarlarda oluşur. Ancak, margarin üretiminde olduğu gibi, sıvı bitkisel yağların “katılaştırma” veya “hidrojenlenmesi” işlemleri uygulanarak yağ asitlerinin doyurulması sırasında *trans* yağ asitleri oluşur (2, 5).



Şekil-5: Doymuş, *trans* ve *cis* doymamış yağ asitlerinin şematik olarak gösterilmesi

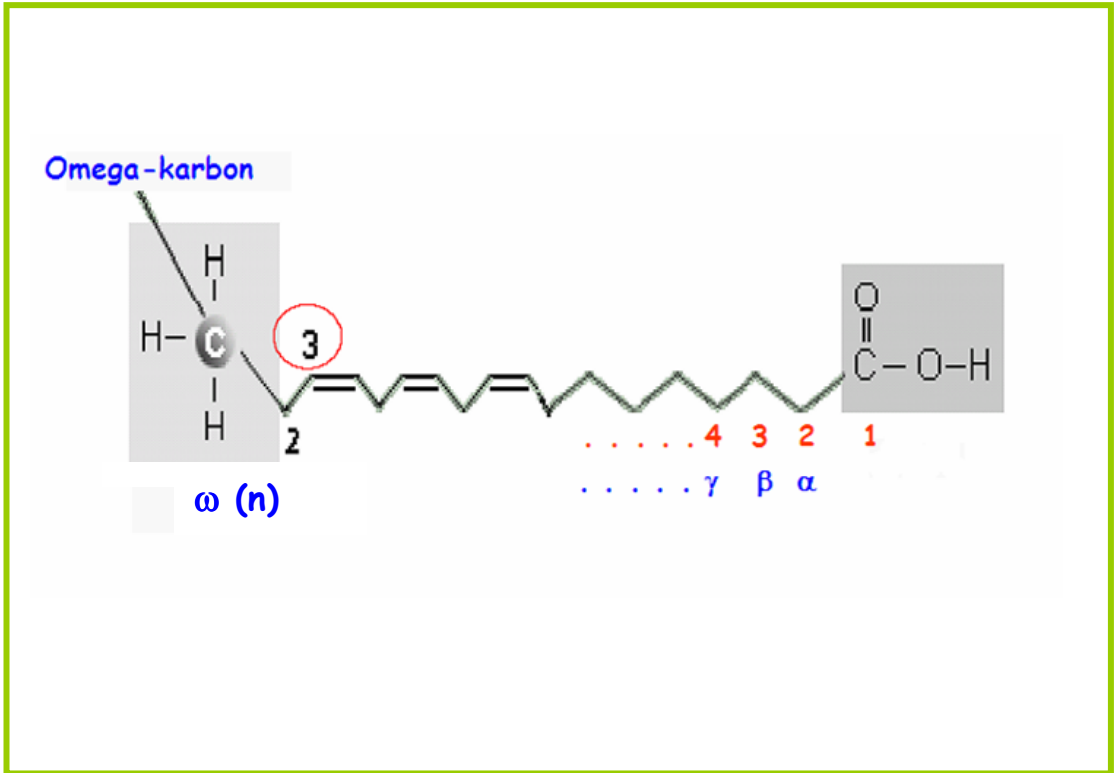
Yağ asitlerinin hidrokarbon zincirinin uzunluğu ve doymamışlık dereceleri ile erime noktaları arasında bir ilişki vardır; bir yağ asidinin ergime derecesi (melting temperature– T_m) zincir uzunluğunun artması halinde artar, çift bağların zincire katılmasıyla azalır (2, 5, 6). Üç yağ asidi uzantısının tümü uzun zincirli doymuş yağ asitlerinden oluşan bir triaçilgliserol vücut sıcaklığında katı haldeyken, bu üç yağ asidi uzantısının hepsinin de çift bağ içermesi durumunda ise 0 °C'nin altında bile sıvı haldedir. Pratikte, doğal açilgliseroller yüklendikleri işlevlere uyacak Şekil–de düzenlenmiş bir yağ asidi karışımı içerir. Ortam sıcaklıklarının tümünde sıvı halde bulunmak zorunda olan membran lipitleri, depo lipitlerine oranla daha çok doymamış haldedir (5).

İsmlendirme

Genel olarak yağ asitlerinin bir yaygın adı, bir de IUPAC'a (International Union of Pure and Applied Chemistry) göre isimlendirilmiş sistematik adı mevcuttur. Sistematik adlandırmada yağ asitlerini aynı sayı ve konuşa sahip hidrokarbonlara göre adlandırılıp hidrokarbonun adının sonundaki “–e” kaldırılır, bunun yerine eğer yağ asidi doymuş ise “–oik asit” (Örn: hegzadekanoik asit), doymamış ise “–enoik asit” (Örn: hegzedekenoik asit) eki getirilir (5, 6).

Yağ asitlerinin yapısında bulunan karbon atomları numaralandırılırken karboksil grubundaki karbon; 1. karbon olarak numaralandırılır. Karboksil karbonuna bitişik karbon atomu; 2. karbon atomu α , üçüncü karbon atomu; β , dördüncü karbon atomu; γ ve terminal metil karbonu ise zincir uzunluğu dikkate alınmaksızın; ω (omega) veya n olarak adlandırılır. Yağ asitlerindeki karbon atomlarının adlandırılması/numaralandırılması karboksil ucundan yapıldığı takdirde Δ numaralandırma sistemi veya metil ucundan yapıldığında ω veya n numaralandırma sistemi olarak bilinmektedir. Δ sisteminde, yağ asitleri karbon atomu sayısı, çift bağ sayısı ve çift bağların pozisyonuna göre kısaltılırlar. ω veya n sisteminde ise bir yağ asidindeki karbonlar metil ucundan (ω ucundan) başlanarak sayılır. Örneğin 18 karbon atomuna sahip,

9 ile 10. ve 12 ile 13. karbonları arasında iki çift bağ bulunduran linolenik asit Δ sistemine göre $C18:3^{9,12,15}$ veya $C18:3 (9,12,15)$ şeklinde gösterilir. Doymamış bağlardan sadece birinci karbonun belirtildiği ω veya n sisteminde, linolenik asidin metil ucundan sayıldığında omega karbonuna en yakın çift bağ üçüncü karbondan başladığı için; $C18:3 \omega-3$ veya $C18:3 n-3$ olarak gösterilir (2, 4, 5).



Şekil-6: Yağ asitlerinin isimlendirilmesi/numaralandırılmasına bir örnek; α -linolenik asit.

Tablo-1: Fizyoloji ve beslenme yönünden önem taşıyan bazı yağ asitleri.

Yaygın İsim	Sistemik İsim	Δ Numaralama	n (ω) Numaralama
Laurik asit	Dodekanoik asit	12:0	12:0
Miristik asit	Tetradekanoik asit	14:0	14:0
Palmitik asit	Hekzadekanoik asit	16:0	16:0
Palmitoleik asit	9-Hekzadekanoik asit	16:1(9)	16:1 n-7
Stearik asit	Oktadekanoik asit	18:0	18:0
Oleik asit	<i>cis</i> -9-Oktadekanoik asit	18:1(9)	18:1- <i>cis</i> n-9
Elaidik asit	<i>trans</i> -9-Oktadekanoik asit	18:1(9)	18:1- <i>trans</i> n-9
Linoleik asit	all <i>cis</i> -9,12-Oktadekadienoik asit	18:2(9,12)	18:2- <i>cis</i> n-6
Linoelaidik asit	all <i>trans</i> -9,12-Oktadekadienoik asit	18:2(9,12)	18:2- <i>trans</i> n-6
α -Linolenik asit	all <i>cis</i> -9,12,15-Oktadekatrienoik asit	18:3(9,12,15)	18:3 n-3
γ -Linolenik asit	all <i>cis</i> -6,9,12-Oktadekatrienoik asit	18:3(6,9,12)	18:3 n-6
Araşidik asit	Eikozanoik asit	20:0	20:0
Dihomogamalinolenik asit	all <i>cis</i> -8,11,14-Eikozatrienoik asit	20:3(8,11,14)	20:3 n-6
Araşidonik asit	all <i>cis</i> -5,8,11,14-Eikozatetraenoik asit	20:4(5,8,11,14)	20:4 n-6
Eikozapentaenoik asit	all <i>cis</i> -5,8,11,14,17-Eikozapentaenoik asit	20:5(5,8,11,14,17)	20:5 n-3
Behenik asit	Dokosanoik asit	22:0	22:0
Erusik asit	<i>cis</i> -13-Dokosenoik asit	22:1(13)	22:1 n-9
Dokozahekzaenoik asit	all <i>cis</i> 4,7,10,13,16,19-Dokozahekzaenoik asit	22:6(4,7,10,13,16,19)	22:6 n-3
Lignoserik asit	Tetracosanoik asit	24:0	24:0
Nervonik asit	<i>cis</i> -15-Tetrakosenoik asit	24:1(15)	24:1 n-9

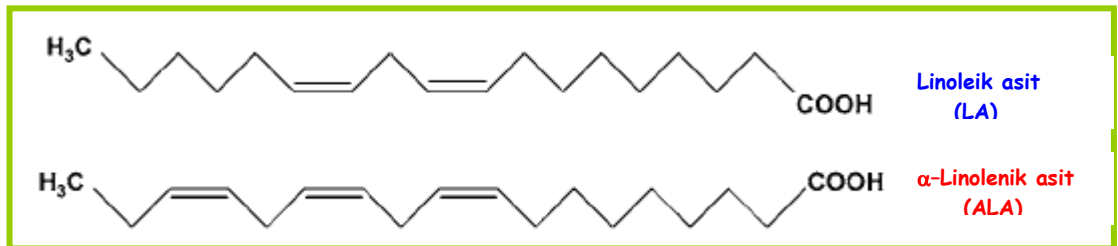
Esansiyel Yağ asitleri

İnsan diyetinin yaklaşık olarak % 40'ı yağlardan oluşmaktadır ve bu yağın % 90'ı triaçilgliseroldür. Diyete ek olarak insanlar doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerini sentezleyebilirler (4). Ancak memeliler yağ asidi zincirinde Δ -9 pozisyonunun ötesine çift bağ sokamadığı için bazı yağ asitleri vücutta sentezlenemezler (7). Bu yağ asitleri insan ve diğer memelilerin yaşamı için gereklidirler ve diyetle alınmaları zorunludur. Bu nedenle esansiyel yağ asidi olarak adlandırılırlar. İki yağ asidi insanlar için esansiyeldir; omega-6 (ω -6, n-6) serisi yağ asitlerinin öncülü olan linoleik asit (LA) ve omega-3 (ω -3, n-3) serisi yağ asitlerinin öncülü olan α -linolenik asit (ALA) (2, 8). İnsanlarda esansiyel yağ asitleri sentezlenemediği gibi omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin birbirine dönüşümü de söz konusu değildir. Esansiyel yağ asitleri 1920'li yılların sonlarında George O. Burr ve Mildred M. Burr tarafından keşfedilmiştir (9, 10). O zamandan beri araştırmacılar esansiyel yağ asitlerine artan bir ilgi göstermişlerdir.

Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitleri

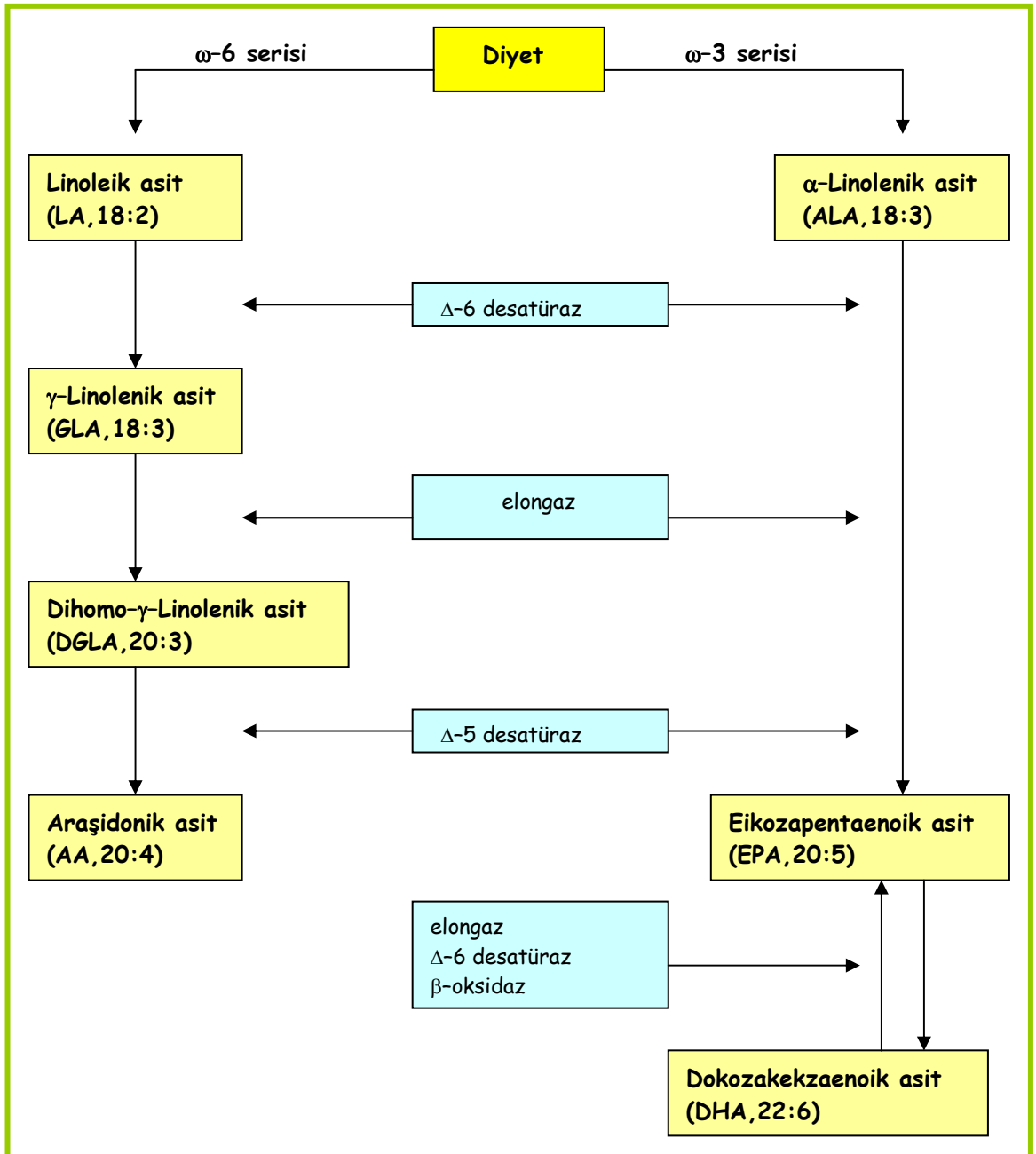
Yapısı ve Metabolizması

ω -3 ve ω -6 yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. ω -3 ve ω -6 yağ asidi ailelerinin en basit üyeleri sırasıyla aynı zamanda esansiyel yağ asitleri olan LA (18:2, ω -6) ve ALA (18:2, ω -3)'dür. LA ve ALA aynı seri enzimlerle kendi uzun zincirli ve daha fazla doymamış türevlerine metabolize olurlar (11).



Şekil-7: Linoleik asit ve α -linolenik asidin şematik olarak gösterimi.

LA, $\Delta 6$ -desatüraz ($d-6-d$) enzimi etkisiyle γ -linolenik aside (GLA; 18:3, $\omega-6$), GLA da elongaz enzimi ile dihomogLA (DGLA; 20:3, $\omega-6$)'ya dönüştürülür. DGLA $\Delta 5$ -desatüraz ($d-5-d$) enzimi etkisiyle araşidonik aside (AA; 20:4, $\omega-6$), ALA aynı seri enzimlerle eikozapentaenoik aside (EPA; 20:5, $\omega-3$) dönüştürülür (11, 12). EPA'dan, desatürasyon, elongasyon ve β -oksidasyon reaksiyonları ile dokozaheksaenoik asit (DHA; 22:6, $\omega-3$) oluşturulur (13).



Şekil-8: Linoleik asit ve α -linoleik asitten uzun zincirli türevlerinin sentezi.

Memelilerde desatürasyon ve elongasyon karaciğerde gerçekleşir. Bu yolakta $\Delta 6$ -desatüraz hız kısıtlayıcıdır, ALA ve LA uzun zincirli türevlerine metabolize olmak için birbirleriyle yarışır. $\Delta 6$ -desatüraz substrat olarak ALA'yı tercih etmesine rağmen çoğu insanın diyetinde LA'nın ALA'ya göre çok daha yaygın olması nedeniyle ALA'nın uzun zincirli türevlerine dönüşümü düşüktür (13, 14). Bu nedenle diyetteki omega-6/omega-3 oranı önemlidir (15).

Esansiyel yağ asitlerinin metabolizmasında yer alan desatürazlar çeşitli faktörlerden etkilenir: Doymuş yağlar, trans yağ asitleri, kolesterol, alkol, adrenalin ve glukokortikoidler $\Delta 6$ ve $\Delta 5$ -desatüraz aktivitesini inhibe eder. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve metabolik sendromda desatürazların aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir. Özellikle yaşlanma, açlık ve protein eksikliği $\Delta 6$ -desatüraz aktivitesini azaltır. Yağdan fakir beslenme ve kısmi kalori kısıtlaması $\Delta 6$ -desatüraz aktivitesini arttırırken glukozdan zengin beslenme azaltır. Ayrıca normal $\Delta 6$ -desatüraz aktivitesi için pridoksal fosfat, çinko ve magnezyum iyonlarına ihtiyaç vardır (16, 17).

Çoklu doymamış yağ asitleri özellikle beyindeki nöronlar olmak üzere organizmanın hücre membranları için çatı oluşturduğu, enerji dönüşüm sürecinde yer aldığı, hücreler arası bilgi akışını düzenlediği için keşfedildikleri günden beri araştırmacılar için ilgi odağı olmuşlardır. Çoklu doymamış yağ asitleri ayrıca immünite, trombosit agregasyonu, inflamasyonu gibi olaylarda rol oynayan prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, lipoksinler, rezolvinler gibi "hormonal" moleküllerin öncülüdür (18). Çoklu doymamış yağ asitleri insan sağlığı ve patolojilerinde önemli ölçüde yer alırlar (14). Çoklu doymamış yağ asitlerinin hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom X, psöriazis, egzema, atopik dermatit, koroner kalp hastalığı (KKH), ateroskleroz ve kanser gibi pek çok klinik durumun patolojisinde önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (19–22).

Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Besinsel Kaynakları

ω -6 yağ asitlerinden LA; ayçiçek yağı, mısır yağı, safran yağı, pamuk tohumu yağı gibi pek çok bitkisel yağda, kümes hayvanları ve tahıllarda bulunurken (22, 23), AA; et ve et ürünleri, yumurta sarısı, bazı deniz yosunları ve karideste bulunmaktadır (24).

ω -3 yağ asitlerinin öncülü olan ALA başlıca kanola yağı, keten tohumu yağı, kolza tohumu yağı, ceviz ve semizotu gibi yeşik yapraklı sebzelerde bulunmaktadır (22, 23). ALA'nın uzun zincirli türevleri olan EPA ve DHA'nın diyetdeki başlıca kaynağı balıktır. Somon gibi "yağlı" (tombul) balıklar yağı triaçilgliseroller olarak bedenlerinde depolarken, mezgit gibi yağsız balıklar yağı triaçilgliseroller olarak karaciğerlerinde depolar. Yağlı balığın bedeninden veya yağsız balığın karaciğerinden elde edilen yağlar "balık yağı" olarak ifade edilir. Farklı balıklar değişik oranlarda ω -3 yağ asidi içermektedirler. Özellikle somon, uskumru, sardalya, ringa balığı ve alabalıktaki EPA ve DHA içeriği diğer balıklara göre daha yüksektir. Ayrıca kabuklu deniz hayvanları da bol miktarda EPA ve DHA içermektedir (25, 26). ALA'nın uzun zincirli türevlerine dönüşümünün erişkinlerde, özellikle erkeklerde pek de etkili olmadığı yakın zamanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (27, 28). Ayrıca anne sütünde ve beyin gibi bazı dokularda EPA ve DHA'nın ALA'dan sentezinin nispeten yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (29, 30). Bu nedenle EPA ve DHA'yı direkt olarak tüketmek insan dokularında EPA ve DHA miktarını arttırmanın ve kabul edilen yararlı etkilerinden faydalanmanın en etkili yolu olarak görülmektedir (31).

Tablo-2: Çeşitli balıkların ve deniz kabuklularının ω -3 yağ asidi içeriği.

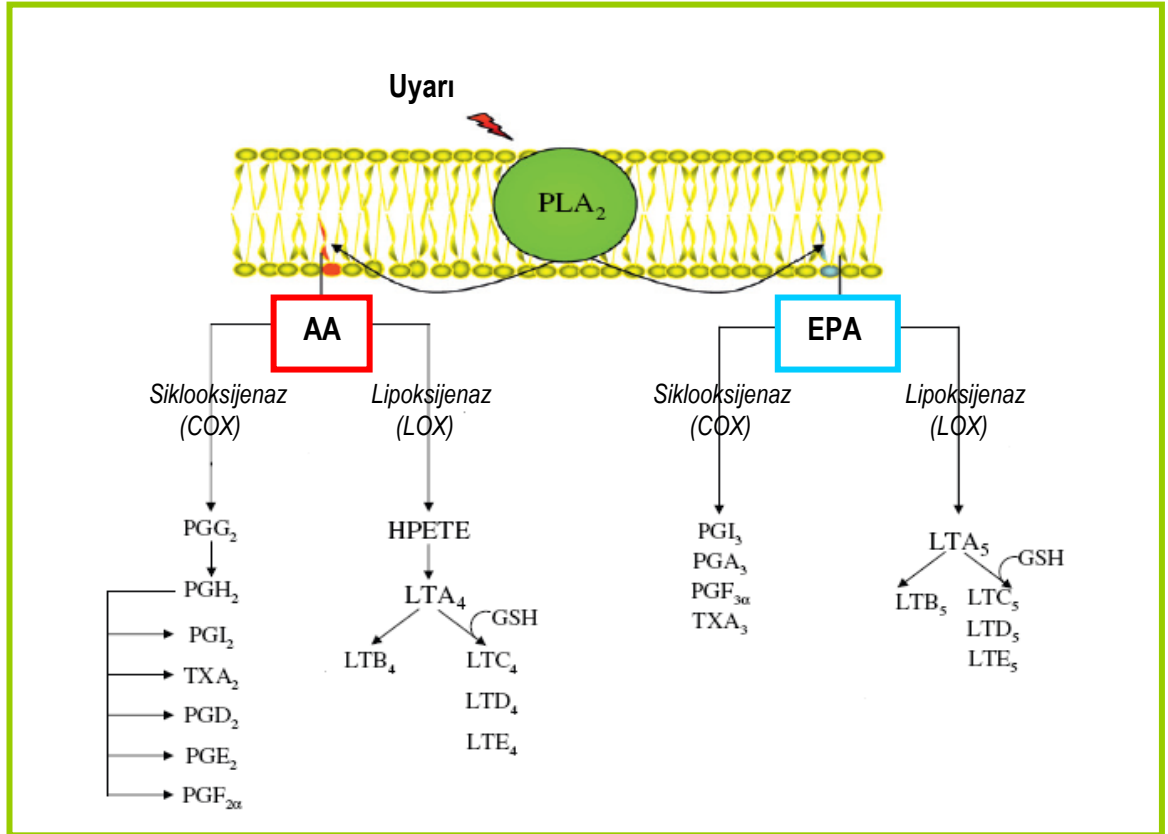
	Ortalama porsiyon (g)	Toplam uzun zincirli ω -3 yağ asidi/porsiyon (g)
Uskumru	160	3,09
Alabalık	230	2,65
Somon (vahşi)	100	2,20
Sardalya (konserve)	100	1,67
Ringa balığı	119	1,56
Pisi balığı	100	0,39
Morina balığı	120	0,30
Mezgit	120	0,19
Yengeç (konserve)	85	0,85
Midye	40	0,24

Çoklu Doymamış Yağ asitlerinin Etkileri ve ω -6/ ω -3 Dengesi

Hücre membranının akışkanlığını onun lipit kompozisyonu belirler. Hücre membranı fosfolipitlerinde doymuş yağ asitleri ve kolesterolün artması membranı daha sert hale getirir. Bunun aksine çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre membran fosfolipitlerine katılımının artması membranı daha akışkan yapar. Yapılan çalışmalar reseptörlerin sayısı ve ilgili hormonlarına, büyüme faktörlerine veya proteinlerine olan afinitesi hücre membranının akışkanlığına bağlı olduğunu göstermiştir. Örneğin hücre membranının sertliğinin artması insülin reseptörlerinin sayısını ve insüline olan afinitesini azaltmaktadır. Bu da insülin direncine neden olmaktadır. Buna karşılık membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asidi artışına bağlı olarak membran akışkanlığının artması membrandaki insülin reseptörlerinin sayısını ve insüline olan afinitesini artırır ve böylece insülin direncini azaltır (32, 33).

EPA/DHA ve AA plazmada ve hücre zarlarında fosfolipit yapılarına girer ve bu yağ asitlerinin fosfolipitlerdeki bulunuş yüzdesi membranların

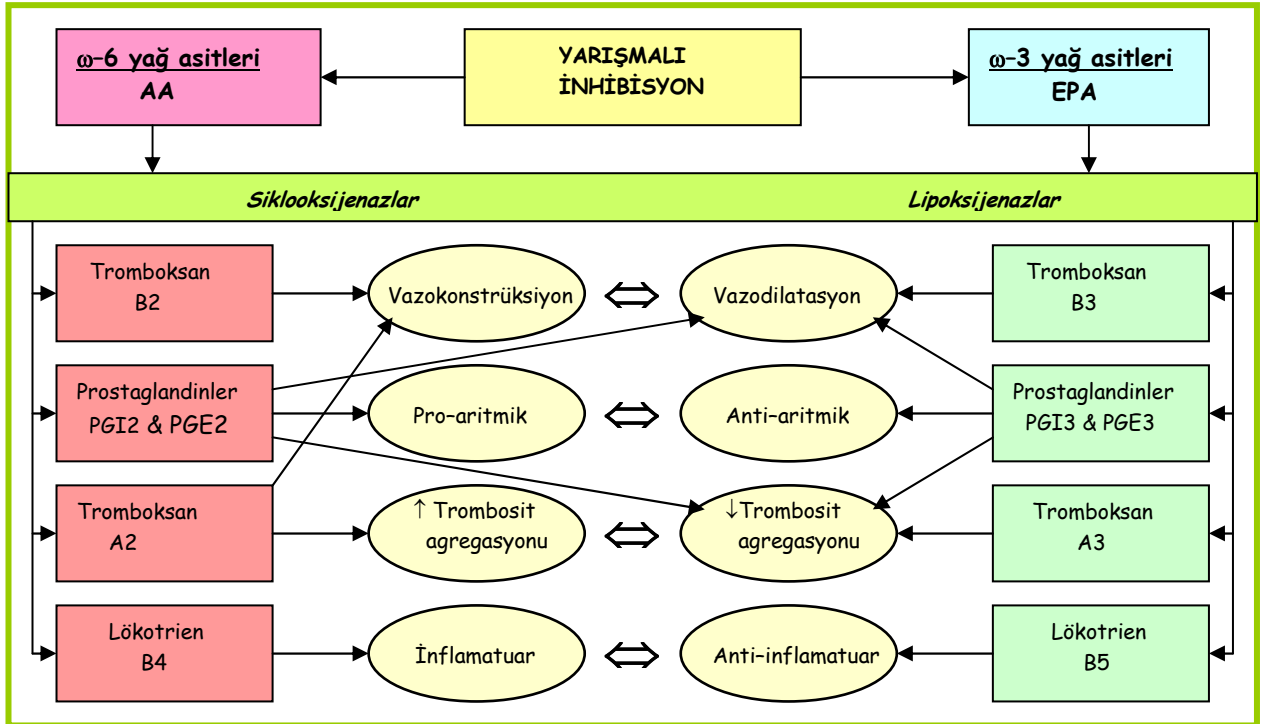
akıcılık, esneklik, geçirgenlik gibi temel özelliklerini etkiler. Membran fosfolipitlerinde yer alan AA ve EPA sadece yapı taşı olarak bulunmazlar. Bu yağ asitleri aynı zamanda eikozanoidler için substrattırlar. Membran fosfolipitlerindeki AA'ye siklooksijenazların (COX) etkisi ile seri 2 prostaglandinler (PGG₂, PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂) ve tromboksan [tromboksan A₂ (TxA₂)], lipoksijenazların (LOX) etkisi ile seri 4 lökotrienler (LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) ve lipoksinler oluşur. ω-3 grubu çoklu doymamış yağ asidi EPA'ya siklooksijenazların etkisi ile ise seri 3 prostaglandinler (PGF₃, PGE₃, PGI₃, PGD₃) ve tromboksan [thromboksan A₃ (TxA₃)], lipoksijenazların etkisi ile seri 5 lökotrienler (LTA₅, LTB₅, LTC₅, LTD₅, LTE₅) ve rezolvinler oluşmaktadır (11, 34).



Şekil-9: Siklooksijenazlar ve lipoksijenazlar ile AA ve EPA'dan eikozanoidlerin oluşumu.

Siklooksijenazlar ve lipoksijenazlar için ω-6 ve ω-3 yağ asitleri arasında bir yarış söz konusudur ve sonuçta oluşan ürünler genellikle birbirlerine ters yönde etki gösterirler. ω-3 yağ asitleri anti-inflamatuar

eikozanoidlerin oluşumuna neden olurken ω -6 yağ asitlerinden oluşan eikozanoidler proinflamatuvar süreçlerde yer alırlar. ω -6 ve ω -3 yağ asitleri arasındaki bu yarış hangi tip eikozanoidlerin sentez edileceğini belirler ve böylece inflamatuvar, trombojenik ve vasküler cevapları etkiler (35). Örneğin balık yemeyen toplumlarda dokudaki baskın çoklu doymamış yağ asidi AA'tir (36) ve eikozanoidler başlıca AA'ten sentez edilir (37). Yüksek miktarda balık tüketen popülasyonlarda ise doku çoklu doymamış ω -3 yağ asidi içeriği artarken çoklu doymamış ω -6 yağ asidi oranı düşer (38) ve eikozanoid paternleri değiştirir (39, 40). AA'ten sentezlenen eikozanoidler EPA'dan sentez edilenlere göre inflamasyon, vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonunun daha güçlü mediatörleridir (41). Dolayısı ile ω -6/ ω -3 oranı birçok dokuda bu mediatörlerin oluşması ve etkileri bakımından önemlidir (34).



Şekil-10: AA ve EPA'dan sentezlenen eikozanoidlerin birbirine zıt etkilerinin şematik olarak gösterilmesi.

Günümüzde batı tarzı beslenmede diyetle alınan ω -6/ ω -3 oranı 10:1 – 30:1 arasında değişmektedir. Ancak sağlıklı bir diyetle önerilen ω -6/ ω -3 oranı 1:1 – 4:1 arasında olmalıdır (42). Son elli yıl içinde biyolojik olarak aktif

ω -3 yağ asitlerinin alımındaki düşüşün batı beslenmesindeki başlıca değişimlerden biri olduğu ve bunun ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, metabolik sendrom X, obezite, ve belki de kanserin artan insidansına katkıda bulunduğu tartışılmaktadır (11).

ω -3 Yağ Asitleri ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

Kuzey Kanada ve Alaska'da yaşayan geleneksel diyetle beslenen Eskimo'ların diyet içerikleri yağdan zengin olduğu halde beklenenden daha düşük kardiyovasküler hastalık (KVH) mortalitesine sahip olduğu belirlenmiştir (43, 44). Benzer şekilde deniz ürünlerinden zengin geleneksel diyetle beslenen Japonlar'da KVH insidansı düşüktür (45). Epidemiyolojik ve vaka-kontrol çalışmalarından toplanan sağlam kanıtlar balık ve/veya uzun zincirli ω -3 yağ asidi tüketiminin Batı popülasyonunda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını göstermektedir (46, 47). Tüm çalışmalar aynı görüşte olmasa da (48) balık ve/veya uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi son zamanlarda yapılan pek çok çalışma tarafından onaylanmıştır (49-51).

Uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin tüketimi hem kardiyovasküler hastalığa yol açan (örneğin ateroskleroz), hem de ölümlerle sonuçlanabilen (örneğin miyokard infarktüsü) patolojik süreçlere karşı koruyucu olabilmektedir. Uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin aterosklerozun gelişiminde rol alan bir takım faktörleri olumlu yönde etkilemesi, ω -3 yağ asitlerinin büyük olasılıkla hastalığın progresyonunu yavaşlattığına işaret etmektedir. Artmış açlık ve post-prandial triaçilgliserol konsantrasyonlarının KVH riskini arttırdığı ve uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin her ikisini de düşürdüğü kabul edilmektedir. Günlük 2 gramdan fazla EPA/DHA alınmasıyla açlık kan triaçilgliserol konsantrasyonlarında %25-30'luk bir düşüş sağlanmaktadır (52). Uzun zincirli ω -3 yağ asitleri kemoatraktan (53), büyüme faktörü (54) ve adezyon molekülü (55) yapımını azaltır ve böylece damar duvarının intima tabakasına lökosit ve düz kas göçüne yol açan süreçleri down regüle edebilir. Ayrıca uzun zincirli ω -3 yağ asitleri anti inflamatuardır (56) ve bu etkiyle ateroskleroza başlıca katkıda bulunan faktör olarak görülen damar duvarındaki inflamatuar süreci azaltmaktadır (57). Uzun zincirli ω -3 yağ asitleri hem normotansif, hem de hipertansif bireylerde küçük ama anlamlı bir

hipotansif etkiye sahiptir (58). Son olarak endotelial relaksasyona neden olarak arteriyel uyumu arttırmaktadırlar (59, 60). Dolayısıyla uzun zincirli ω -3 yağ asitleri ateroskleroz sürecinde yer alan pek çok basamağı etkilemektedir ve böylece ateroskleroz oluşumunu azaltmaları veya yavaşlatmaları beklenebilir (61). Diyetteki ω -3 yağ asitlerinin ateroskleroza azalttığını gösteren çeşitli hayvan modeli çalışmaları mevcuttur (62, 63).

Ateroskleroza karşı koruma potansiyeline rağmen araştırmaların çoğu ω -3 yağ asitlerinin akut olaylardaki; non fatal miyokard infarktüsü (MI) (49, 51) fatal MI (47, 64), ve özellikle ani kardiyak ölüm (65, 66) üzerine olan koruyucu etkileri üzerine odaklanmıştır. ω -3 yağ asitlerinin akut kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu etkileri için iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki ω -3 yağ asitlerinin antitrombotik etkisidir. Bu AA'ten eikozanoid oluşumundaki değişiklikler yoluyla olmaktadır. AA trombosit ve endotelial hücrelerin stimülasyonunu takiben artmış fosfolipaz A₂ (PLA₂) aktivitesiyle hücre membran fosfolipitlerinden salınır. Serbest AA'in COX enzimi ile metabolize edilmesi trombosit agregasyonunun güçlü bir aktivatörü olan TXA₂ ve trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olan PGI₂ oluşumuna neden olur. Uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin, özellikle de EPA'nın mevcudiyeti membran fosfolipidlerinin AA içeriğinin azalmasına neden olarak TXA₂ ve PGI₂ oluşumunu azaltır. Ayrıca membran fosfolipitlerinin yapısına katılan EPA, PLA₂ etkisi ile salınarak COX için substrat görevi görür ve bu da TXA₃ ve PGI₃ oluşumuyla sonuçlanır. TXA₃, TXA₂'ye göre daha zayıf pro-agregan etkiye sahiptir. PGI₃ ve PGI₂ aynı anti-agregan etkiye sahiptir. Dolayısıyla uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin etkileri daha az trombotik bir çevre oluşturur (67).

ω -3 yağ asitlerinin akut kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu etkileri için ikinci mekanizma ω -3 yağ asitlerinin anti aritmik etkisidir. Hayvan modellerinde ve yapay kardiyomiyositlerde yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde ω -3 yağ asitlerinin miyosit membranlarındaki iyon kanallarını (sodyum ve L-tipi kalsiyum) etkilediğini ileri sürülmektedir. Bu Şekil-de ω -3 yağ asitleri; (i) ventriküler fibrilasyon eşiğini artırır, (ii) kalp hızı değişkenliğini artırır, (iii) iskemik hasarı azaltır (68, 69).

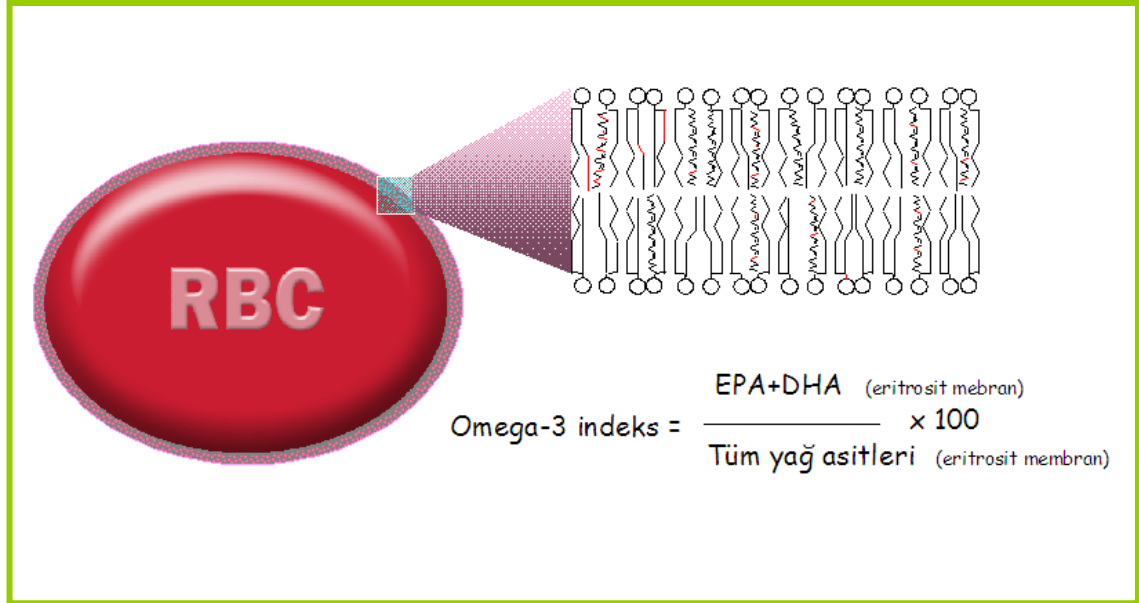
Son zamanlarda ω -3 yağ asitlerinin akut kardiyovasküler olaylara karşı koruyuculuğunda bir üçüncü mekanizma ileri sürülmektedir. Bu konuda ω -3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkilerinin önemli olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyonun aterosklerozun ilerlemesinde başlıca rolü oynadığı bilinmektedir (70) ve ω -3 yağ asitlerinin diyetel alımı sonucu azalan inflamatuvar aktivite hastalığın progresyonunu değiştirebilir. Ayrıca aterosklerotik bir plağın rüptürü, plak içeriğinin damar lümeninin yüksek derecede pro-trombotik çevresine salınımının olduğu akut bir olaydır ve temelde inflamatuvar bir olaydır (71). Aterosklerotik bir plağı rüptüre eğilimli kılan karakterisitliği ince bir fibröz şapka ve makrofajlar gibi artmış sayıda inflamatuvar hücrelerdir (72, 73). Uzun zincirli ω -3 yağ asitleri inflamatuvar ve immün hücrelerin (Örn: Monosit/makrofajlar ve lenfositler) aterosklerotik plağa infiltrasyonunu azaltarak ve/veya bu hücrelerin plak içindeki aktivitesini azaltarak aterosklerotik plağı stabilize ediyor olabilir (61). Son zamanlarda yapılan bir çalışma uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinin ilerlemiş aterosklerotik plak içine kolayca katıldığını ve bu katılımın artmış plak stabilitesine uygun yapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (74).

ω -3 yağ asitlerinin olumlu etkilerinden faydalanmak için Amerikan Kalp Birliği (AHA) koroner arter hastaları için ikincil koruma programı içinde günde 1 g EPA + DHA alımı önermektedir (75, 76). AHA koroner kalp hastalığı olmayan sağlıklı erişkinler için birincil korunma programı içinde haftada iki kez, tercihen yağlı balık yenilmesini önermektedir. Bu miktar günlük 500 mg EPA + DHA'ya karşılık gelmektedir (75, 77).

Dolaşımdaki ω -3 Yağ Asitleri ve “Omega-3 İndeks”

Dolaşımdaki ve dokulardaki EPA ve DHA düzeyleri, fosfolipitlerdeki diğer yağ asitlerine yüzde oranları diyetle alınan ya da diyete ek olarak verilen miktarlarına bağlı olarak değişir (78, 79). Dolaşımdaki ω -3 grubu yağ asitleri düzeyleri ile koroner arter hastalığına bağlı ani ölümler arasında bir ilişki olduğu ve ω -3 yağ asitlerinin ani ölümleri belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (66). Harris ve von Schacky (77, 80) eritrosit fosfolipitlerindeki EPA+DHA yüzdesinin ile koroner arter hastalığından ölümler arasında ters yönde bir ilişkili olduğunu belirlemişler ve ani kardiyak ölüm için yeni bir risk

faktörü olarak “Omega–3 indeks”i öne sürmüşlerdir. “Omega–3 indeks” eritrosit membranlarındaki EPA + DHA’nın diğer yağ asitlerine yüzde oranı olarak tarif edilmiştir ve kişinin ω –3 yağ asidi bileşimini yansıttığı belirtilmiştir. Yazarlar “omega–3 indeks”in klinik ve koruyucu etkileri bakımından ikna edici kanıtlar sunsa da kardiyovasküler risk açısından bu yeni belirteci onaylamak için bundan başka çalışmalara ihtiyaç vardır (81).



Şekil–11: Eritrosit membranında bulunan EPA + DHA’nın tüm yağ asitlerine oranı; “Omega–3 indeks”.

ω –3 Yağ Asitlerinin Nörolojik Gelişim ve Dejenerasyonla İlişkisi

Beyin yağ dokusundan sonra lipid içeriği en fazla olan organdır ve uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerince zengindir (82). DHA beyinde en fazla oranda bulunan yağ asididir ve hücre membranlarının aminofosfolipidlerinde yoğunlaşmıştır. Çok sayıda çalışma DHA’nın santral sinir sistemindeki konsantrasyonunun optimal nöronal ve retinal fonksiyonlar için önemli olduğunu göstermiştir (83). Beyinde ALA’dan DHA oluşması oldukça sınırlı olduğundan beyindeki DHA miktarı dışardan diyetle alıma bağlıdır (82). Santral sinir sisteminin DHA’yı fazlasıyla tutabilme kapasitesine karşın çok sayıda hayvan çalışması DHA’nın diyetSEL alımının beyindeki DHA seviyelerini anlamlı ölçüde değiştirdiğini göstermektedir (84, 85).

DHA prenatal beyin gelişimi için önemlidir; sinaptogenez sırasında sinir hücrelerine integre olur (86) ve kolinerjik sinaptik transmisyonunda yer alır (87). Özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinden doğumdan sonraki 18 aya kadar olan sürede, beyin gelişim hızı beyin fosfolipitlerinin DHA içeriği ile koreledir (88). Fetus ve bebek için gereken DHA sırasıyla plasenta ve anne sütünden sağlanır (89, 90). Dolayısıyla gebe ve emziren kadınların diyetlerinde yeteri kadar ω -3 yağ asidi almaları gerekmektedir.

Artmış ω -3 yağ asitleri alımı infantlarda olduğu kadar yaşlılık döneminde de önemlidir (91). Alzheimer hastalarında DHA plazma seviyelerinin düşük olduğu (92) ve yüksek DHA alımıyla Alzheimer hastalığı riskinin azaldığı belirtilmektedir (93). Tully ve ark. (94) Alzheimer hastalarında klinik demansın şiddetiyle serum DHA seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, düşük serum DHA seviyelerinin yalnızca Alzheimer'da değil, yaşla birlikte gelişen kognitif bozuklukta da görüldüğünden bahsedilmektedir (95).

DHA'nın kültür nöronal hücrelerde apoptozisi belirgin olarak azalttığı görülmüştür. DHA nöronal membran fosfolipitlerinin, özellikle fosfotidilserinin yapısına katılır ve hücre membranlarındaki fosfotidilserin miktarını artırır. Fosfotidilserin antiapoptotik fosfatidilinozitol 3 kinaz/akt sinyalizasyonunu kolaylaştırarak nöronal sağ kalımı destekler (96, 97). DHA nöronal membran fosfolipitlerinin yapısına katılarak fosfolipitlerin AA içeriğini azaltır. Bunun, ω -3 yağ asitlerinin koruyucu etkileri için önemli olduğu düşünülmektedir. Nöronal growth faktör etkisi ile DHA nöron gelişimini uyarırken, AA gelişimi baskılar (98, 99). Ayrıca nöronal growth faktörün optimal sentezi ve devamı için DHA gereklidir (100). Bunların dışında, ratlarda DHA desteğinin yaş ve oksidatif stresle indüklenen nöronal lipit peroksidasyonunun azaldığı gösterilmiştir (101). Barberger–Gateau ve ark. (102) haftada en az bir kez balık tüketen kişilerde Alzheimer da dahil olmak üzere demansın herhangi bir formunun büyük ihtimalle daha az gelişeceğini göstermişlerdir.

ω -3 Yağ Asitleri ve Kanser

Doymuş yağ asitlerinin fazla miktarda alımıyla kolon ve meme kanseri riskinin arttığı ileri sürülmektedir (103, 104). Bunun aksine, yüksek balık tüketimi bazı kanserlerin insidansını ve şiddetini azaltmaktadır (105). ω -3 yağ asitleri karsinogenezin oluşumu ve ilerlemesiyle ilişkili pek çok mekanizmayı etkilemektedir (106). Mekanizmalar tam olarak tanımlanamasa da, ω -3 yağ asitlerinin eikozanid yolakların düzenlenmesi yoluyla bazı onkogen ve proto-onkogenleri baskıladığı, sinyal iletimini bozduğu veya her ikisini birlikte yaptığı ileri sürülmektedir. Collet ve ark. (107). ω -3 yağ asitlerinin; tümör hücrelerinde sıklıkla aktive olan Ras genlerinin aktivasyonunu azalttığını ve tümör supresor fonksiyonu olan protein kinaz C δ ve Υ izoformları arttırdığını göstermişlerdir. Ligo ve ark'nın yaptığı bir çalışmada (108) kolon karsinoma hücrelerinin DHA ile muamele edilmesi hücre membran kompozisyonunda değişim ve hücrelerin metastaz yapma yeteneklerinde azalmaya sonuçlanmış. Burada öne sürülen mekanizma; DHA'nın tümör hücre membranlarının, tercihen de fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolaminin yapısına katılarak tümör hücrelerini hücre toksisitesi ve apoptozise yol açan lipit peroksidasyonuna daha duyarlı hale getirdiği şeklindedir (108, 109). Bilindiği gibi östrojen seviyeleri, artmış meme ve diğer hormon bağımlı kanser riskini arttırmaktadır. Yüksek EPA seviyeleri, eikozanoid yolda PGE_2 yerine PGE_3 oluşumuyla sonuçlanır. PGE_3 ; PGE_2 'den farklı olarak, steroidlerin östrojene dönüşümünü uyarmaz ve böylece östrojenle uyarılmış hücre büyümesini azaltır. Bunun sonucu olarak ω -3 yağ asitleri östrojen üretimini azaltarak karsinogenezi azaltır (106).

ω -3 Yağ Asitlerinin Diğer Hastalıklarla İlişkisi

ω -3 yağ asitlerinin düşük seviyelerinin; şizofreni (110), depresyon (111), bipolar bozukluk (112) gibi çeşitli psikiyatrik durumlarla ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.

ω -3 yağ asitlerinin astım (113), atopik dermatit (114), inflamatuvar barsak hastalığı (115), osteoporoz (116), artrit (117) gibi daha pek çok hastalıkta olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Yağ Dokusu ve Adipokinler

Son yıllarda yağ dokusunun yalnızca enerji depolayan bir organ olmadığı, bunun yanı sıra enerji homeostazında ve metabolizmasında önemli rol oynayan endokrin bir organ olduğu gösterilmiştir (118). Yağ dokusundan leptin, rezistin, adiponektin, tümör nekrozis faktör gibi bir takım sekretuar proteinler sentezlenir ve salınır (119). Yağ dokusundan kaynaklanan bu proteinler “adipokinler (adipositokinler)” olarak adlandırılırlar. Adipokinler diğer dokularla ve iskelet kası, adrenal korteks, beyin ve sempatik sinir sistemi gibi diğer organlarla bir iletişim ağı içinde yer alır) ve iştah, enerji dengesi, immünite, insülin direnci, anjiyogenez, kan basıncı, lipit metabolizması ve homeostazda rol oynamaktadır (120, 121).

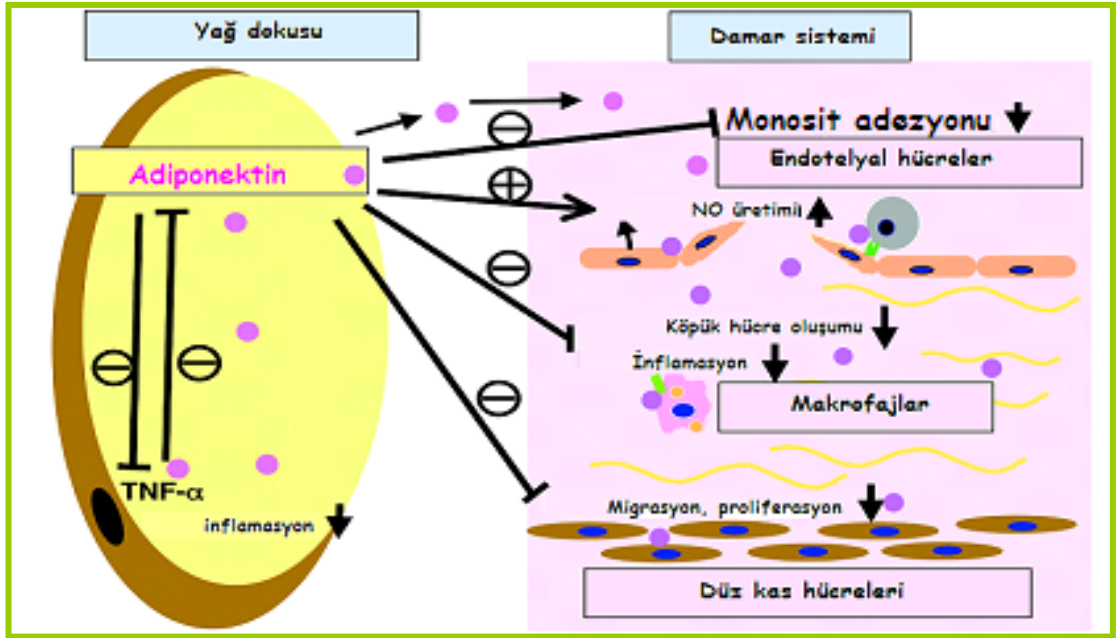
Adiponektin

Yağ dokusundaki adipositlerde üretilip dolaşıma verilen adiponektin, “adipocyte complemented–related protein of 30 kDa (Acrp30)” veya “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)” olarak da adlandırılmaktadır (122). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 amino asitlik bir polipeptittir. Adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N–terminal kısım ve globuler yapının hakim olduğu bir C–terminal kısımdan oluşur (123). Dolaşımdaki plazma proteinlerinin yaklaşık %0,01’ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3–30 µg/mL’dir (124). Şu ana kadar AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır (125). AdipoR1 başlıca çizgili kaslarda eksprese olurken AdipoR2 başlıca karaciğerde eksprese olur (126).

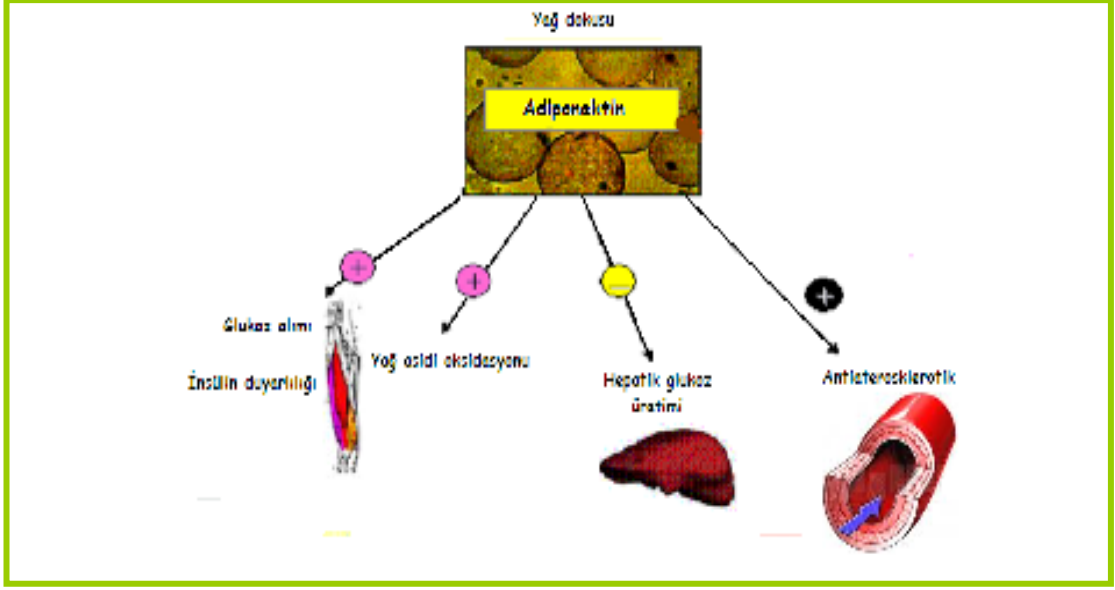
Plazma adiponektin düzeyi erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak düşüktür (127). Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel–kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (128,129). Obezitede dolaşımdaki düzeyleri azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artmaktadır (124). Ayrıca tip II diyabet ve koroner kalp hastalığı olanlarda dolaşımdaki adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (130, 131). İnsan beyaz yağ doku biyopsilerinde ve kültür adipoz hücrelerinde interlekin 6 (IL–6) ve TNF–α’nın adiponektin

ekspresyonunun ve sekresyonunun potent inhibitörleri olduğu gösterilmiştir (132).

Adiponektin anti-inflamatuar, anti-aterojenik, insülin duyarlılığını artırıcı etkilere sahiptir (133–135). Adiponektinin TNF- α ve NF-KB üretimini baskıladığı, damar duvarında endotelial hücrelere monosit adezyonunu, makrofajlardan köpük hücre oluşumunu ve endotelial hücre aktivasyonunu inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (131,136–138). Adiponektin karaciğerde glukoz üretimini, serbest yağ asidi çıkışını azaltıp yağ asidi oksidasyonunu artırarak, çizgili kasta ise glukoz alımını ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırarak insülin duyarlılığını arttırmaktadır (139–141).



Şekil-12: Adiponektinin anti-inflamatuar ve antiaterosklerotik etkileri.

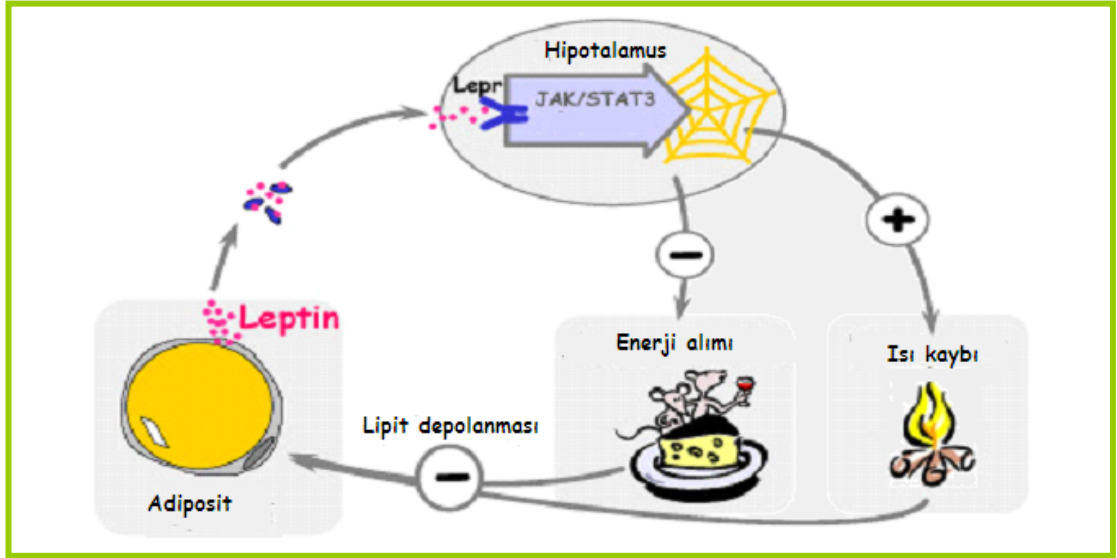


Şekil-13: Adiponektinin iskelet kası, karaciğer ve damar duvarı üzerine olan etkileri.

Leptin

Vücut yağındaki değişikliklere cevap olarak adipositlerde sentezlenen leptin 167 amino asitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptittir ve *ob* geni tarafından kodlanmaktadır (142, 143). Yapısal olarak sitokinlere benzer ve ilk defa 1994 yılında bulunmasıyla yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatmıştır (142). Dolaşımdaki leptin düzeyi 1–10ng/mL arasında değişmektedir ve doyurulabilir bir transport sistemiyle kan–beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine girer (142, 143). Beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişki içinde olan leptin vücut ağırlığı, besin alımı ve enerji sarfının düzenlenmesiyle görevlidir. Hipotalamustaki reseptörlerine bağlanan leptin oroksijenik peptitlerin ekspresyonunu baskımlarken, anoreksijenik peptitlerin ekspresyonunu artırarak besin alımının azalmasını ve enerji harcanmasının artışı sağlar (144, 145). Ayrıca leptin sempatik sinir sistemini aktive ederek termogenezi uyarmakta ve enerji harcanmasını arttırmaktadır (146, 147). Leptin insülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü arttırırken (148) aynı zamanda çizgili kaslarda yağ asidi oksidasyonunu uyarır (149). Böylece

leptin insülin duyarlılığını artırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini engeller (150).



Şekil-14: Leptinin fizyolojik etkileri.

Kadınlarda leptin düzeyi erkeklerden daha yüksektir (151). Salgılanması yağ dokusu kitlesi ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişki göstermektedir. Vücut kitle indeksi (VKI), vücut yağ oranı ve açlık insülin düzeyleri ile pozitif korelasyon içindeyken (152, 153) kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı leptin düzeylerinde düşüğe yol açmaktadır (154).

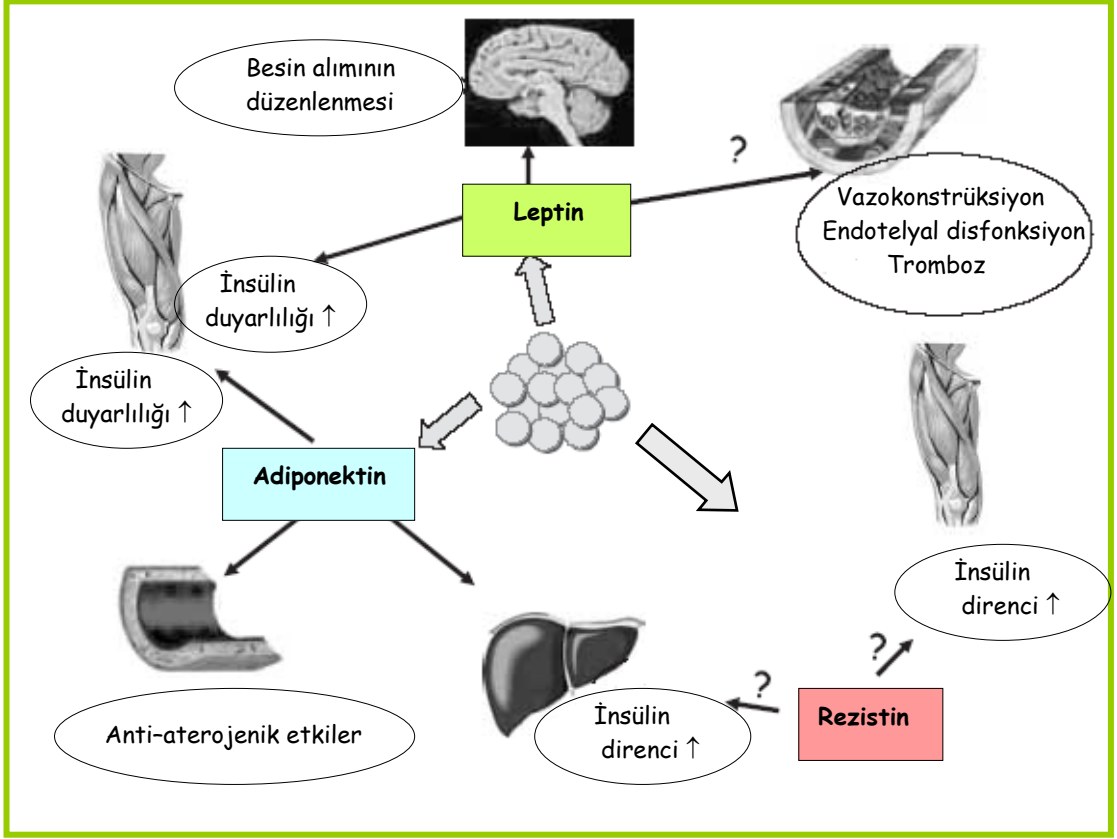
Leptin düzeyleri şişman kişilerde şişman olmayanlara göre daha yüksek seviyelerdedir (155). Bununla birlikte leptin eksikliği veya leptin direncinin de kilo alımı ile doğrudan ilişkili olduğu, ancak obezite gelişiminde leptin eksikliğinden ziyade leptin direncinin esas rol oynadığı belirlenmiştir (147, 156). Obezite günümüzde hipertansiyon ve ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden birisi olarak dikkat çekmektedir. Bugün için obezite zemininde ortaya çıkan her iki süreçte de leptin molekülünün etkileri üzerinde durulmaktadır (147). Geniş prospektif bir çalışmada leptinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (157). Bu veri leptinin vasküler yapıyı etkileyebileceğini akla getirmektedir. Leptinin anjiojenik etkiye sahip olduğu (158) ve trombosit leptin reseptörleri aracılığıyla arteriyel tromboza katkıda bulunduğu (159) in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca

in vitro olarak monosit aktivasyonu sonucu reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) oluşumunu uyarmaktadır (160). O halde obez bir kişide leptin besin alımı ve enerji dengesini düzenleyemez ama damar duvarlarını etkileyen anjiyojenik aktivitesini ve ROS oluşumuna olan etkisini sürdürebilir (158–160).

Rezistin

Rezistin 12 kDa ağırlığında, 108 amino asitten oluşan dimerik bir proteindir. “Found in inflammatory zone (FIZZ3)” olarak da adlandırılmaktadır (161, 162). Stepan ve ark. (163) tiazolidinedionların 3T3–L1 adipositlerinde rezistin oluşumunu inhibe ettiğini göstererek, obezite ve insülin direnci ile rezistin arasında bir bağlantı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Farelerde rezistin insülinin uyardığı glukozun hücre içine alımını bozduğu, hepatik glukoz üretimini arttırdığı, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (161, 164). Obez farelerde anti–rezistin antikoru kan glukozunu düşürmüş ve insülin duyarlılığını iyileştirmiştir (165). Tüm bu veriler rezistin obez kemirgenlerde insülin direncini indüklediği ve insülin duyarlılığını bozduğu hipotezini desteklemektedir. İnsanlarda rezistin fizyolojik rolü henüz net değildir. Obezite ve insülin direncindeki ve/veya diyabetteki rolü tartışmalıdır (121). İnsanlarda rezistin periferel monositlerde de üretildiğinden ve seviyeleri IL–6 konsantrasyonlarıyla korele olduğundan (166) rezistin inflamatuvar durumlarla ilişkili olabileceği düşüncesine yol açmaktadır (167, 168).



Şekil-15: Adiponektin, leptin ve rezistin enerji homeostazı, insülin duyarlılığı/direnci, aterotromboz ile ilişkisi

Yağ asitleri ve Adipokinler Arasındaki İlişki

Son zamanlarda yapılan çalışmalar diyetle alınan yağ tipinin vücut yağ dokusu kütesine ve yağ dokusu fonksiyonlarına etkili olduğu görüşündedir. Uzun zincirli ω -3 yağ asitlerinden zengin balık yağının ω -6 serisinden zengin yağlarla ve doymuş yağlarla kıyaslandığında beyaz yağ dokusu kütesini düşürdüğü belirtilmektedir (169, 170). Ayrıca izole edilmiş adipositlerde balık yağının LA'dan zengin yağlara göre insülinle uyarılmış glukoz transportunu ve metabolizmasını arttırdığı gösterilmiştir (171).

Yağ asitleri adiponektin, leptin, rezistin gibi adipokinlerin ekspresyonunu direkt olarak veya yağ asidi oksidasyonu, sentezi veya depolanması gibi bilinmeyen mekanizmalarla indirekt olarak etkiliyor olabilir. Yağ asitleri, yağ dokusunun başlıca bileşenleri olduğundan diyetle alınan

farklı tipteki yağ asitlerinin adipokinler üzerine etkilerinin aydınlatılması önemlidir. Adipokinler üzerinde etkili yağ asitlerini ve mekanizmaları tanımlamak adipokinlerin zararlı etkilerini engellemek açısından önemli olabilir (172).

Yağ asitleri ve Adiponektin

Adiponektinin doymuş yağ asitleriyle, özellikle de ana doymuş yağ asidi olan palmitik asit ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (173). Güncel in vitro çalışmalar doymuş yağ asitlerinin çeşitli sitokinlerin üretiminde önemli bir mediatör olan NF- κ B'nin aktivasyonunu artırırken (174), DHA'nın bu etkileri ortadan kaldırdığını göstermektedir (174, 175). Buna göre plazmadaki artmış doymuş yağ asidi konsantrasyonunun dolaşımdaki düşük adiponektin konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu ve azalmış adiponektin düzeylerinin doymuş yağ asitlerinin proinflamatuvar etkisini arttırdığı ileri sürülebilir (173).

DHA düzeylerinin yüksek adiponektin düzeylerine sahip bireylerde en yüksek olduğu ve bu ilişkinin yaş, VKI, bel-kalça oranına göre düzeltildiğinde değişmediği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada adiponektin düzeyleri ile ω -9 yağ asidi olan erusik asit arasında pozitif bir ilişki, ω -6 yağ asitlerinden olan GLA ile adiponektin konsantrasyonu arasında ise negatif bir ilişki saptanmıştır (173).

Flachs ve ark. (176) EPA/DHA ile zenginleştirilmiş diyetle beslenen kemirgenlerde EPA ve DHA'nın adiponektini kodlayan genin ekspresyonunu stimüle ederek adiponektin seviyelerini arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca EPA'nın yağ dokusunda pro-inflamatuvar bir sitokin olan TNF α mRNA seviyelerini azaltarak yağ dokusundan adiponektin salınımını arttırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (177).

Yağ asitleri ve Leptin

Leptin ve yağ asitleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Cha ve Jones (178) ratlarda ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinden zengin diyetin, hem doymuş yağ asitlerinden hem de tekli doymamış yağ asitlerinden zengin diyete göre daha yüksek leptin seviyelerine neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca rat adiposit primer

hücre kültüründe EPA'nın leptin üretimi üzerinde uyarıcı etkisini olduğu gösterilmiştir (179). Bu çalışmaların aksine Reseland ve ark. (180) insan hücre dizilerinde ve ratlarda yüksek ω -3 alımının leptin gen ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.

Yağ asitleri ve Rezistin

Fare 3T3-L1 adiposit hücre kültüründe serbest yağ asitlerinin rezistin ekspresyonunu arttırmadığı, bununla birlikte EPA ve AA'in rezistin mRNA seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. AA'in bu etkisinin çok daha güçlü olduğu belirtilmiştir. ALA ve EPA'nın rezistin üzerindeki inhibitör etkisi çoklu doymamış yağ asidi tüketiminin insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkilerini açıklayabileceği düşünülmektedir (172).

Ülkemizde sağlıklı insanlarda yağ asidi ve adipokin düzeylerini belirleyen **geniş kapsamlı** bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca adipokinler KVH, diyabet, kanser gibi obezite ile ilişkili hastalıkların gelişmesi açısından önemlidir (181). Bu çalışmada sağlıklı erişkinlerde ve anjiyo hastalarında yağ asitleri ile adipokinlerin düzeylerini ölçmeyi ve aralarındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç

1.Olgular

Bu çalışma sağlıklı grup ve koroner hasta grubu olmak üzere iki grupta yürütüldü. Sağlıklı erişkin grup için Kasım 2007 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında, 18–45 yaşları arasındaki sağlıklı, enfeksiyon, alerji ve sistemik hastalığı olmayan, laboratuvara sadece kontrol amacıyla kan vermek için başvuran ve hastane personeli, Uludağ Üniversitesi'nde okuyan öğrenciler gibi çevremizde bulunan ve ön değerlendirme yapılan 128 sağlıklı gönüllü katılımcı (64 kadın, 63 erkek) seçilmiştir. Kardiyovasküler hasta grubuna ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve koroner anjiyografisi yapılan 101 gönüllü anjiyo hastası dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm katılımcılar için National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) C28–A prosedürüne uygun olarak hazırlanan ve preanalitik etkenler değerlendirilerek sorular eklenen anket formu (Tablo 3) ve gönüllü bilgilendirme formu dolduruldu. Ayrıca kardiyovasküler hasta grubundaki katılımcıların Gensini skorlarını hesaplamak için Kardiyoloji Anabilim Dalı Hemodinami Laboratuvarı'ndan koroner anjiyo raporlarının birer örneği alındı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Tablo-3: Anket formu.

<u>ANKET FORMU</u>				
TÜM BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE SİZİN KAN ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.				
ÖRNEK NO:	(LABORATUVAR TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)			
ÖRNEK ALINDIĞI SAAT:				
İSİM (ADI,SOYADI):				
MEDENİ HALİ:	TELEFON:			
YAŞ: (YIL)	CİNSİYET:	İRK:		
BOY: (m)	(cm)	AĞIRLIK: (kg)		
MESLEK:				
KENDİNİZİ SAĞLIKLI HİSSEDİYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EVET İSE NE KADAR SIKLIKTA? (SAAT/HAFTA)				
AKTİVİTENİN DERECESİ? (HAFİF) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (AĞIR)				
SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE ZAMAN?	VE NEDEN?			
REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE?				
SÜRESİ:				
EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ?	ADI:			
VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE?				
İPİNİZDE TEHLİKELİ KİMYASAL MADDELERE MARUZ KALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE?				
SÜRESİ:				
SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE *EKİLDE?				
NE KADAR?				
SÜRESİ:				
ÖZEL DİYET UYGULUYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE LÜTFEN TANIMLAYINIZ				
SÜRESİ:				
ALKOL KULLANMA ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE *EKİLDE?				
HANGİ SIKLIKTA?				
SÜRESİ:				
EN SON ALKOL NE ZAMAN ALDINIZ?				
BİR DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA MİSİNİZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NEDEN?				
RAHATLATICI İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EVET İSE NE?	HANGİ SIKLIKTA?			
SÜRESİ:				
SON ZAMANLARDA HASTANEYE YATTINIZ MI?	(E)	(H)		
NE ZAMAN?				
NEDEN?				
AİLENİZDE KALITSAL BİR HASTALIK VAR MI?	(E)	(H)		
EĞER VAR İSE TANIMLAYIN:				
SON GÜNLERDE ASPİRİN YADA AĞRI KESİCİ ALDINIZ MI?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE?	NE ZAMAN?			
SON GÜNLERDE SOĞUK ALGINLIĞI VE ALLERJİ TEDAVİSİ GÖRDÜNÜZ MÜ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE?	NE ZAMAN?			
SON GÜNLERDE HİÇ ANTİBİYOTİK VEYA MİDE İLACI ALDINIZ MI?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE NE?	NE ZAMAN?			
DİYET HAPİ KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
SÜRESİ:				
BALIK YEME SIKLIĞINIZ NEDİR?				
HANGİ TİP YAĞ KULLANIYORSUNUZ?				
<u>KADINLAR İÇİN:</u>				
ADET GÖRÜYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE, EN SON ADET TARİHİNİZ NEDİR?				
EĞER HAYIR İSE, HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER VARSA, BEBEĞİNİZİ EMDİRİYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
ORAL KONTRASEPTİF KULLANIYOR MUSUNUZ?	(E)	(H)		
EĞER EVET İSE HANGİSİ?				

2. Örnek Toplanması

Diürnal değişimi azaltmak ve standardizasyonu sağlamak için, sağlıklı ve anjiyo hastası erişkin katılımcılardan (gönüllüden) 12–14 saat açlık sonrası sabah 9.00–10.00 arası vakumlu antikuagulansız (8–10 ml) ve EDTA'lı (3 ml) tüplere kan alındı. Düz tüplere alınan kan örnekleri 20–30 dakika kadar oda sıcaklığında tutulduktan sonra, 10 dakika süre ile 2000xg'de santrifüj edildi. Antikuagulansız kanlardan ayrılan serumlardan glukoz, total kolesterol, HDL–kolesterol, LDL–kolesterol, trigliserid düzeyleri taze olarak aynı gün içinde otoanalizörlerde çalışıldı. Geri kalan serum örnekleri adiponektin, leptin ve rezistin düzeylerini ölçmek üzere –80°C'de saklandı. EDTA'lı kan örnekleri santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazmalar yağ asitlerinin ölçümü için analiz edilene kadar –80°C'de saklandı.

3. Araç ve Gereçler

1. Gaz kromatografi (GC) cihazı, “Agilent 6890” (A.B.D)
2. ELISA okuyucu, “BIOTEC FLX 800” (A.B.D)
3. Otoanalizör, “Aeroset, Abbott Diagnostics” (A.B.D)
4. Santrifüj, “Sanyo Mistral 2000 R” (İngiltere)
5. Santrifüj, “Hettich Rotofix 32” (Almanya)
6. Karıştırıcı (vorteks), “Electro–mag SPEED M16” (Almanya)
7. Çalkalayıcı (shaker), “Behringwerke AG” (Almanya)
8. Su banyosu, “Nüve BM 302” (Türkiye)
9. Otomatik pipet (5–50 µL, çok kanallı), “Biohit Proline” (FİNLANDİYA)
10. Otomatik pipet (50–300 µL, çok kanallı), “Biohit Proline” (FİNLANDİYA)
11. Otomatik pipet (100 µL), “Rainin Pipet–Lite SL100” (A.B.D)
12. Otomatik pipet (200 µL), “Rainin Pipet–Lite SL200” (A.B.D)
13. Otomatik pipet (1000 µL), “Rainin Pipet–Lite SL1000” (A.B.D)
14. Otomatik pipet (200–1000 µL), “Eppendorf” (Almanya)
15. Derin dondurucu (–80°C), “Sanyo” (Japonya)
16. Derin dondurucu (–20°C), “Uğur” (Türkiye)
17. Buz dolabı, “Arçelik” (Türkiye)

18. Tartı, “Metler PJ 3000” (İsviçre)

4. Ticari Kitler

1. Kolesterol, “Abbott Lab.” (A.B.D.), Kat. no: 7D62–20
2. Trigliserid, “Abbott Lab.” (A.B.D.), Kat. no: 7D74–20
3. HDL kolesterol, “Abbott Lab.” (A.B.D.), Kat. no: 3K2802
4. Glukoz, “Abbott Lab.” (A.B.D.), Kat. no: 7D66–20
5. Yağ asidi standardı, “Supelco™ Component FAME Mix” (A.B.D), Kat. no: 18919
6. Adiponektin; Human Adiponectin ELISA kit, “Linco Research” (A.B.D), Kat no: EZHADP–61K
7. Leptin; Human Leptin ELISA kit, “Linco Research” (A.B.D), Kat no: EZHL–80SK
8. Rezistin; Human Resistin ELISA kit, “Linco Research” (A.B.D), Kat. no: EZHR–95K

5. Kimyasal Malzemeler

1. Metanol, “Merc” (Almanya) Kat. no: K369443107 706
2. Kloroform “Merc” (Almanya) Kat. no: K22453731 603
3. Benzen “Merc” (Almanya) Kat. no: I1155982 335
4. Asetil klorid “Merc” (Almanya) Kat. no: S4711952646
5. Hekzan “Merc” (Almanya) Kat no: K36987091 708
6. Sodyum klorür (NaCl) “Fluka Biochemica” Kat no: 1184875

Yöntemler

Serum Lipit Profilinin Belirlenmesi

Serum lipit profilinin belirlenmesi için Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi, HDL kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak belirlendi. LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

1. Serum trigliserid ve kolesterol düzeylerinin belirlenmesi:

Enzimatik hidroliz yöntemi:

Kolesterol esterleri kolesterol esteraz ile, trigliserid lipaz ile enzimatik olarak hidroliz edilir. Her iki reaksiyon sonrasında oluşan maddeler bir seri reaksiyona tabi tutularak okside edilir ve sonuç olarak ortamda meydana gelen hidrojen peroksit (H_2O_2) renklendirilir ve oluşan renk miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür.

2. Serum HDL kolesterol düzeylerinin belirlenmesi:

Enzimatik eliminasyon yöntemi:

Eliminasyon yöntemi iki basamaktan oluşmaktadır:

1. VLDL, LDL ve şilomikron fraksiyonlarının uzaklaştırılması.

Bu fraksiyonlara ait kolesterol, kolesterol ve H_2O_2 'ye okside olur ve bu dadaha sonra katalaz ile parçalanır. Böylece ölçülen kolesterol yalnızca HDL'den türemiş olur.

2. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonunda ve özgün sürfaktanların varlığında bir renk reaksiyonu (quinone) oluşur. Oluşan rengin yoğunluğu HDL kolesterol miktarıyla orantılıdır.

3. Serum LDL kolesterol düzeyinin hesaplanması:

Friedewald formülü:

LDL kolesterol (mg/dL) = Total kolesterol – (HDL kolesterol + VLDL kolesterol)

VLDL kolesterol (mg/dL) = $\frac{\text{Trigliserid (mg/dL)}}{5}$

5

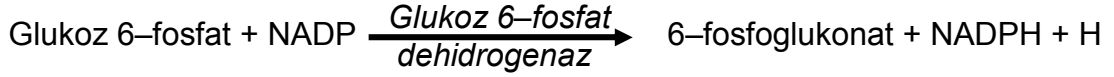
Not: Bu formül trigliserid > 400 mg/dL olanlar için geçerli değildir.

Serum Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum glukoz düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) enzimatik yöntemle ölçüldü.

Yöntem:

Enzimatik yöntem glukozun çeşitli reaksiyonlara girmesi sonucu oluşan NADPH miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanmaktadır.



Oluşan NADPH 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Not: 1 µmol glukoz kullanıldığında, 1 µmol NADPH oluşur.

Plazma Yağ Asidi Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazmadaki yağ asidi düzeyleri ölçümü FID dedektöre sahip Agilent 6890 gaz kromatografi (GC) cihazında, DB-23 kolon (60 mX 0.25 mm idX0.15 µm, part no122-2361) kullanılarak gerçekleştirildi. Yağ asidi düzeylerinin belirlenmesi için öncelikle numunelere Folch ve ark.'nın (182) tanımladığı metoda göre ekstraksiyon işlemi uygulandı. Ekstrakte edilen yağ asitleri transesterifikasyon işlemiyle metil-esterlerine dönüştürüldü (183). Oluşturulan metil-esterleri GC'de ölçüldü. Yağ asidi standardının ölçümüyle elde edilen piklerle karşılaştırılarak örnekteki yağ asitlerinin yüzde oranları hesaplandı. Plazma yağ asidi düzeyi ölçümünde sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

1. Numunelerin ekstraksiyon ve transesterifikasyonu

Ayıraçlar:

1. Kloroform-metanol, 2:1(v/v)
2. 145 mM NaCl
3. Metanol-benzen, 3:2 (v/v)
4. Asetil klorid-metanol, 5:100 (v/v)
5. Hekzan

Deneyin yapılışı:

100 µL plazma kuru cam tüpe alınır, üzerine 2 mL kloroform-metanol eklenerek 10 dk mekanik olarak karıştırıldı. Daha sonra kloroform ve metanol fazlarını ayırt etmek için üzerine 1 mL 145 mM NaCl eklendi ve 1 dk vortekslendi. 2000 xg'de 10 dk. santrifüj edildikten sonra alt faz ayrı bir kuru

cam tüpe aktarıldı, üzerine 2 mL kloroform–metanol eklendi ve aynı prosedür tekrar edildi. Alt faz teflon kaplı vidalı kapaklı cam tüpe aktarıldı. Lipitleri içeren alt faz oda ısısında azot gazı ile buharlaştırılarak kurutuldu. Rezidü 1 mL metanol–benzen ile çözüldü ve üzerine asetil klorid–metanol eklenerek vortekslendi. Karışım 100 °C'de 1 saat kaynatılarak transmetilasyona bırakıldı. Metil esterleri elde edilen örnek oda ısısında soğumaya bırakıldı. Oda ısısına gelen örneğin üzerine 1 mL hekzan ve 1mL distile su eklenerek 1 dk vortekslendi. Daha sonra örnek 2000 xg'de 10 dk santrifüj edilerek üst hekzan fazı kuru cam tüpe alındı ve azot gazı ile buharlaştırılarak kurutuldu. Rezidü 300 µL hekzanla çözümlenerek GC'ye enjekte edilmeye hazır hale geldi.

2. Numunelerde bulunan yağ asitlerinin ölçümü

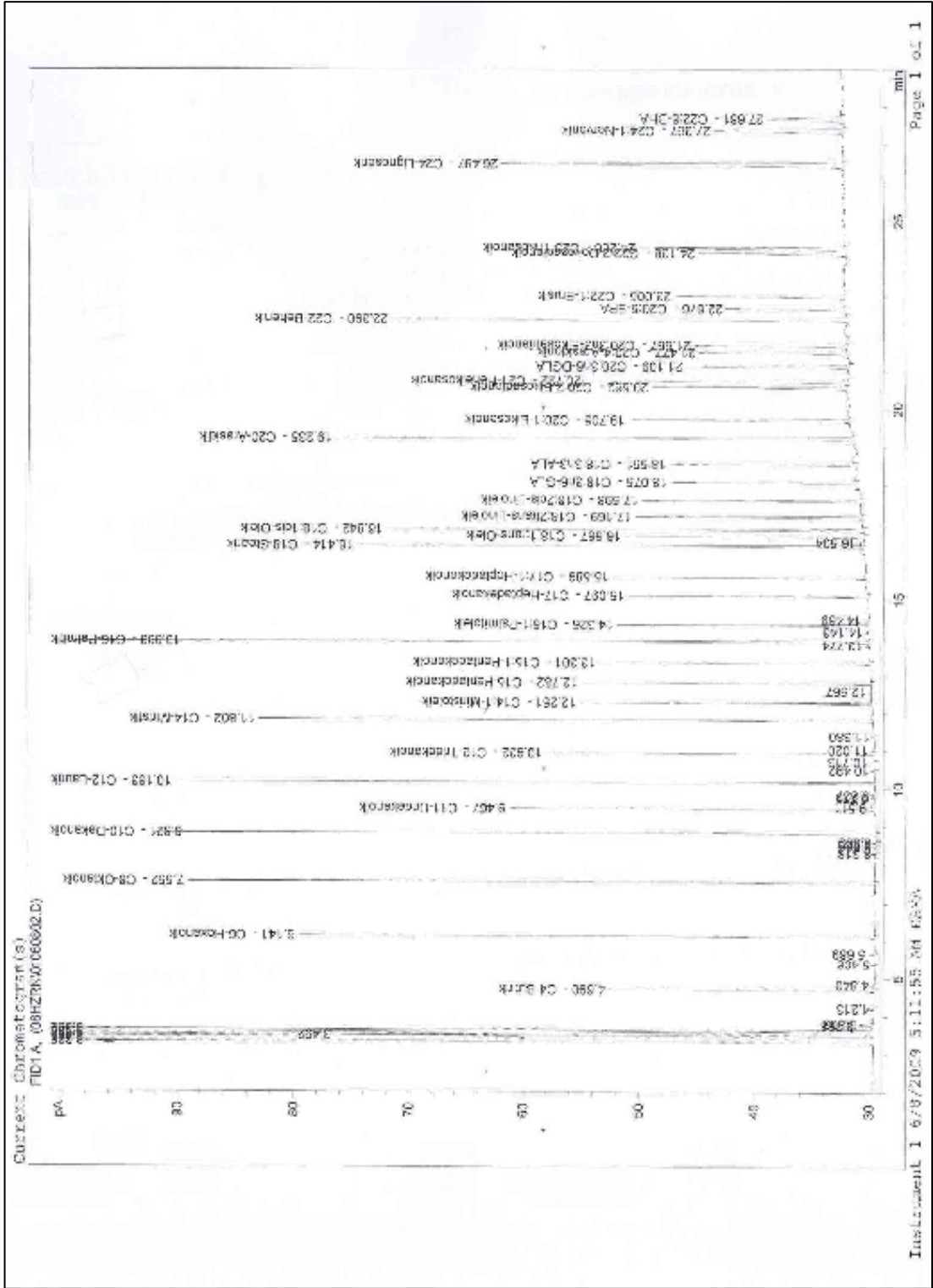
Ölçüm için hazır hale gelen numuneler GC'ye enjekte edildi

DB–23 metod ölçüm koşulları:

İnlet sıcaklık derecesi	: 250 °C
Enjeksiyon hacmi	: 1 µL
Split oranı	: 1/50
Taşıyıcı gaz	: Helyum
Basınç	: 230 kPa sabit basınç (50 °C'de 33 cm/sn)
Fırın sıcaklık derecesi	: 50 °C, 1 dk, 25 °C/dk 175 °C, 4 0C dk. ile 230 °C, 18 dk
Dedektör sıcaklık derecesi:	280 °C
Dedektör gazları	: Hidrojen: 40 mL/dk; kuru hava: 450 mL/dk; helyum: 30 mL/dk

3. Numunelerdeki yağ asidi düzeyinin hesaplanması

GC'de her çalışmadan önce yağ asidi standardı çalışıldı, daha sonra sırayla numuneler çalışıldı. Çalışma bittikten sonra standart ve numunelerden elde edilen kromatografik pikler değerlendirildi. Standarttaki kromatografik piklerin (Şekil–20) yer ve miktarlarının uygunlukları incelenerek standa göre piklerin kalibrasyonu yapıldı. Bu işlemden sonra numunelerden elde edilen piklerin yer ve miktarları standarttakilerle karşılaştırılarak numunelerdeki yağ asidi düzeyleri belirlendi.



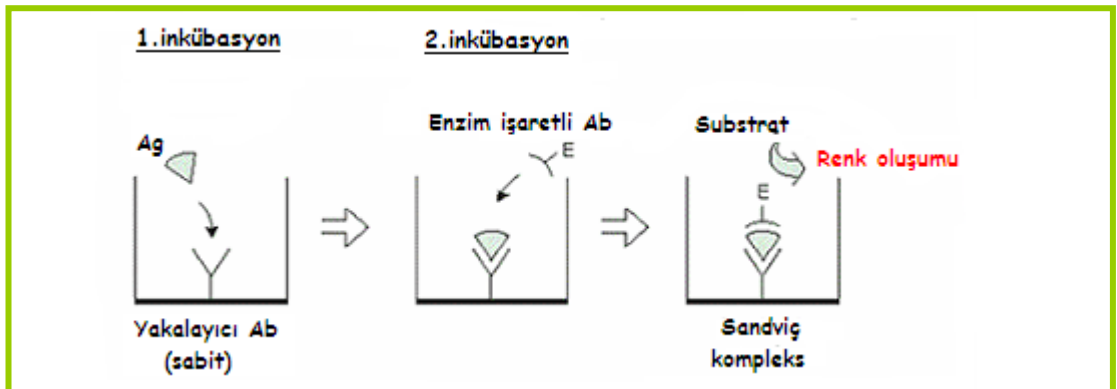
Şekil-16: DB-23 kolon ile çalışılmış standart kromotogram örneği.

4. Serum Adiponektin, Leptin ve Rezistin Düzeylerinin Belirlenmesi:

Serum adiponektin, leptin ve rezistin düzeyleri ölçümü; LINCO Research marka kitler kullanılarak ELISA (Enzyme–Linked–Immunosorbent Assay) yöntemi ile yapıldı.

ELISA klinik analizlerde yaygın olarak kullanılan enzim immünölçüm tekniğidir. ELISA tekniğinde, önce yakalayıcı antikor olarak adlandırılan antijene karşı oluşturulmuş antikorla (Ab) kaplı katı faz yüzeyine (plate kuyucukları) ölçülecek olan antijen (Ag) içeren örnek eklenir ve antikorla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Daha sonra katı faz yıkanarak diğer proteinler ortamdaki uzaklaştırılır ve bağlı antikordan farklı enzim işaretli antikor eklenir. İkinci antikor bağlı antijen üzerindeki ikinci ve farklı bir epitop ile reaksiyona girer; Ab:Ag:Ab–enzim sandviç kompleksi oluşur (Şekil–16). Ortamdaki bağlı olmayan fazla antikor yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim eklenen substratı ürüne dönüştürür. Oluşan ürün miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür. Elde edilen konsantrasyon direkt olarak antijen konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

ELISA ile antikor miktarı da ölçülebilir. Burada katı faz antikor yerine antijen ile kaplıdır ve ölçülecek antikor için spesifik enzim işaretli antikor ikinci reaktif olarak kullanılır.



Şekil–17: ELISA yönteminin şematik olarak gösterilmesi.

5. Gensini Skorunun Belirlenmesi:

Koroner arter hastalığının şiddetini değerlendirmek amacıyla anjiyo hastalarının anjiyo raporlarından faydalanılarak Gensini skorları (184) belirlendi. Bu skorlamada koroner arterdeki darlığın şiddeti, darlığın bulunduğu damar ve yerleşimi göz önüne alındı. Buna göre koroner arterler 15 segmente ayrılarak her arter segmentine 0.5 ile 5.0 arasında değişen oranlarda katsayı verildi. Darlık yüzdesi ise 1–32 puanları arasında değerlendirildi. Elde edilen bu iki değer çarpımı, her bir darlık için skor olarak alındı (Tablo 4). Her lezyon için elde edilen puanların toplanması ile total Gensini skoru elde edildi.

Tablo–4: Gensini skora indeksinin hesaplanması (185).

	Skor	Çarpım Faktörü
Lümen Darlığı	<%25 1	
	%26–50 2	
	%51–75 4	
	%76–90 8	
	%91–99 16	
	%100 32	
Sol ana korone arter		5
Sol ön inen arter proksimal		2,5
orta		1,5
distal		1
Birinci diyagonal		1
İkinci diyagonal		5
Sirkümfleks arter proksimal		2,5
orta		1
distal		1
Obtus Marjinal		1
Posterolateral		5
Sağ koroner arter proksimal		1
orta		1
distal		1
Arka inen arter		1

İstatistiksel Analiz

Çalışmada SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır.

Çalışmadaki ölçüm değişkenleri ortalama ve standart sapma değerleriyle birlikte verilmiştir. Bu değişkenlerden normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaşmalarında Mann-Whitney U testi, 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Çalışmadaki ölçüm değişkenleri arasındaki korelasyona pearson korelasyon katsayısı yardımıyla bakılmıştır.

Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların Antropometrik Özellikleri ve Biyokimyasal Değerleri

128 sağlıklı bireyin ve 101 anjiyo hastasının dahil edildiği çalışmada KVH olan katılımcılar Gensini skorlamasına göre; Gensini skoru <30 (hafif koroner darlık) ve Gensini skoru >30 (şiddetli koroner darlık) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Gensini skoru < 30 olan grup 37, Gensini skoru >30 olan grup 64 kişiden oluşmaktaydı. Tüm grupların antropometrik ve biyokimyasal değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Üç grup karşılaştırıldığında antropometrik ve biyokimyasal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Ayrıca gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında; sağlıklı bireyler ile Gensini skoru > 30 olan gruptaki hastalar arasında yaş ($p<0,001$), kilo ($p<0,001$), VKI ($p<0,001$), glukoz ($p<0,001$), total kolesterol ($p<0,05$), trigliserid ($p<0,001$), LDL kolesterol ($p<0,01$) ve HDL kolesterol ($p<0,001$) düzeyleri arasında; sağlıklı bireyler ile Gensini skoru < 30 olan hastalar arasında ise yaş ($p<0,001$), kilo ($p<0,001$), VKI ($p<0,001$), glukoz ($p<0,001$) ve trigliserid ($p<0,01$), ve HDL kolesterol ($p<0,01$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken; Gensini skoru > 30 olan grupla Gensini skoru < 30 olan grup arasında antropometrik ve biyokimyasal değerler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo–5: Antropometrik ve biyokimyasal değişkenler

	Sağlıklı Katılımcılar (n=127)	Anjiyo Hastaları Gensini skoru < 30 (n=37)	Anjiyo Hastaları Gensini skoru > 30 (n=64)
Yaş (yıl)	30,67 ± 6,9	57,81 ± 12,4	59,8 ± 10,4 ***
Kilo (kg)	68,45 ± 14,6	80,46 ± 13,9	77,02 ± 12,5 ***
VKI (kg/m ²)	23,67 ± 3,4	27,86 ± 3,8	27,53 ± 3,5 ***
Glukoz (mg/dL)	86,97 ± 10,4	105,43 ± 22,6	110,18 ± 30,1 ***
Total kolesterol (mg/dL)	179 ± 34	180,41 ± 37,5	199,22 ± 51,5 *
Trigliserid (mg/dL)	117,27 ± 96,2	153,65 ± 98,6	154,95 ± 88,2 ***
HDL kolesterol (mg/dL)	50,11 ± 12,4	43,57 ± 9	43,19 ± 9,7 ***
LDL kolesterol (mg/dL)	106,55 ± 29,6	105,6 ± 29,1	124,79 ± 43,6 *

Tüm gruplar karşılaştırıldığında * p<0,05; *** p<0,001.

Sağlıklı Bireylerde ve KVH Olan Olgulardaki Yağ Asidi Düzeyleri

Sağlıklı bireylerin ve anjiyo hastalarının plazma yağ asidi düzeyleri Tablo–6’da verilmiştir. Sağlıklı gruptaki katılımcıların toplam ω -3 yağ asidi düzeyleri anjiyo hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, toplam tekli doymamış yağ asidi düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. Sağlıklı bireylerin ve anjiyo hastalarının plazma toplam doymuş yağ asidi düzeyleri ve toplam ω -6 yağ asidi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grup arasındaki yağ asidi düzeyleri teker teker karşılaştırıldığında miristoleik asit, pentadekanoik asit, pentadekanoik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, heptadekanoik asit, stearik asit, *cis*-linoleik asit, GLA, ALA, eikozadienoik asit, DGLA, araşidonik asit, eikozatrienoik asit, erusik asit ve dokozadienoik asit düzeyleri bakımından sağlıklı grup ile KVH olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sağlıklı gruptaki olguların *trans*-linoleik asit, araşidik asit, eikosenoik asit, EPA ve DHA düzeyleri kardiyovasküler hastalığı olan gruptakilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. KVH olan grupta miristik asit, heptadekanoik asit, *trans*-oleik asit, *cis*-oleik asit, behenik asit, lignoserik asit ve nervonik asit düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 6).

Tablo-6: Sağlıklı katılımcıların ve anjiyo hastalarının yağ asidi profili.

Yağ asidi (% ağırlık)	Sağlıklı Bireyler (n=127)	Anjiyo Hastaları (n=101)
Miristik (C14)	1,1 ± 0,2	1,38 ± 0,5 *
Pentadekanoik (C15)	0,31 ± 0,1	0,34 ± 0,2
Palmitik (C16)	26,81 ± 2,9	27,12 ± 3,2
Heptadekanoik (C17)	0,39 ± 0,2	0,60 ± 0,2 ***
Stearik (C18)	23,47 ± 3,9	22,25 ± 3,9
Araşidik (C20)	0,5 ± 0,2	0,44 ± 0,2 **
Behenik (C22)	0,38 ± 0,1	0,46 ± 0,3 *
Lignoserik (C24)	0,26 ± 0,1	0,4 ± 0,3 ***
DOYMUŞ	53,01 ± 6,1	52,93 ± 5,1
Miristoleik (C14:1)	0,3 ± 0,2	0,23 ± 0,2
Pentadekanoik (C15:1)	0,17 ± 0,1	0,19 ± 0,2
Palmitoleik (C16:1)	0,94 ± 0,4	0,89 ± 0,6
Heptadekanoik (C17:1)	0,21 ± 0,2	0,13 ± 0,2
<i>trans</i> -Oleik (C18:1)	0,17 ± 0,1	0,28 ± 0,1 ***
<i>cis</i> -Oleik (C18:1)	12,07 ± 3,5	13,86 ± 3,4 ***
Eikosenoik (C20:1)	0,24 ± 0,2	0,17 ± 0,2 ***
Erusik (C22:1)	0,04 ± 0,2	0,12 ± 0,2
Nervonik (C24:1)	0,3 ± 0,2	0,41 ± 0,3 ***
TEKLİ DOYMAMIŞ	14,43 ± 3,7	16,25 ± 3,4 ***
<i>trans</i> -linoleik (C18:2)	0,11 ± 0,1	0,08 ± 0,2 ***
<i>cis</i> -linoleik (C18:2)	22,84 ± 3,9	21,94 ± 4,1
GLA (C18:3)	0,4 ± 0,2	0,38 ± 0,3
Eikozadienoik (C20:2)	0,21 ± 0,2	0,28 ± 0,3
DGLA (C20:3)	1,22 ± 0,3	1,30 ± 0,3
Araşidonik (C20:4)	4,99 ± 1,2	4,67 ± 1,4
Dokozadienoik (C22:2)	0,04 ± 0,1	0,05 ± 0,2
ÇOKLU DOYMAMIŞ ω-6	29,79 ± 4,5	28,69 ± 4,3
ALA (C18:3)	0,28 ± 0,2	0,30 ± 0,3
Eikozatrienoik (C20:3)	0,02 ± 0,1	0,04 ± 0,1
EPA (C20:5)	0,53 ± 0,5	0,32 ± 0,3 ***
DHA (C22:6)	1,58 ± 0,6	1,27 ± 0,8 ***
ÇOKLU DOYMAMIŞ ω-3	2,40 ± 1	1,92 ± 0,9 ***

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Gensini Skoruna Göre Oluşturulan Alt Gruplarda Yağ Asidi Düzeyleri

Tablo-7: Gensini skoruna göre oluşturulmuş alt grupların yağ asidi düzeyleri.

Yağ asidi (% ağırlık)	Anjiyo Hastaları	Anjiyo Hastaları
	Gensini skoru < 30 (n=37)	Gensini skoru > 30 (n=64)
Miristik (C14)	1,47 ± 0,5	1,28 ± 0,4
Pentadekanoik (C15)	0,36 ± 0,2	0,32 ± 0,2
Palmitik (C16)	26,82 ± 4,7	27,41 ± 2
Heptadekanoik (C17)	0,64 ± 0,2	0,55 ± 0,2
Stearik (C18)	22,53 ± 4,3	21,96 ± 3,6
Araşidik (C20)	0,45 ± 0,2	0,43 ± 0,2
Behenik (C22)	0,47 ± 0,3	0,45 ± 0,2
Lignoserik (C24)	0,36 ± 0,2	0,43 ± 0,3
DOYMUŞ	53,10 ± 5,6	52,83 ± 5,2
Miristoleik (C14:1)	0,22 ± 0,2	0,23 ± 0,2
Pentadekenoik (C15:1)	0,2 ± 0,1	0,17 ± 0,2
Palmitoleik (C16:1)	0,94 ± 0,6	0,84 ± 0,5
Heptadekenoik (C17:1)	0,12 ± 0,1	0,13 ± 0,2
<i>trans</i> -Oleik (C18:1)	0,31 ± 0,2	0,25 ± 0,2
<i>cis</i> -Oleik (C18:1)	13,68 ± 3,8	14,03 ± 3,3
Eikosenoik (C20:1)	0,17 ± 0,2	0,16 ± 0,2
Erusik (C22:1)	0,13 ± 0,2	0,11 ± 0,2
Nervonik (C24:1)	0,4 ± 0,2	0,41 ± 0,3
TEKLİ DOYMAMIŞ	16,17 ± 3,2	16,33 ± 3,6
<i>trans</i> -linoleik (C18:2)	0,04 ± 0,1	0,12 ± 0,3
<i>cis</i> -linoleik (C18:2)	22,09 ± 4,6	21,79 ± 3,9
GLA (C18:3)	0,39 ± 0,2	0,37 ± 0,3
Eikozadienoik (C20:2)	0,27 ± 0,2	0,28 ± 0,3
DGLA (C20:3)	1,35 ± 0,4	1,24 ± 0,3
Araşidonik (C20:4)	4,51 ± 1,3	4,83 ± 1,5
Dokozadienoik (C22:2)	0,07 ± 0,3	0,03 ± 0,2
ÇOKLU DOYMAMIŞ ω-6	28,72 ± 3,9	28,66 ± 4,1
ALA (C18:3)	0,3 ± 0,2	0,30 ± 0,3
Eikozatrienoik (C20:3)	0,05 ± 0,1	0,02 ± 0,1
EPA (C20:5)	0,33 ± 0,2	0,3 ± 0,4
DHA (C22:6)	1,17 ± 0,6	1,37 ± 0,8
ÇOKLU DOYMAMIŞ ω-3	1,85 ± 0,8	1,99 ± 1

Gensini skoru < 30 olan olgulardaki yağ asidi düzeyleri Gensini skoru < 30 olan gruptakilerle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 7).

Adiponektin, Leptin ve Rezistin Düzeyleri

Olguların adiponektin, leptin ve rezistin düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir. Sağlıklı olguların adiponektin ve leptin düzeyleri ile Gensini skoru < 30 ve Gensini skoru > 30 olan anjiyo hastalarının adiponektin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak gruplar arasındaki rezistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında, sağlıklı gruptaki olguların rezistin düzeyleri hem Gensini skoru < 30 olan ($p<0,05$), hem de Gensini skoru > 30 olan ($p<0,05$) hastaların rezistin düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Gensini skoru < 30 olan ve Gensini skoru > 30 olan hastaların rezistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo–8: Sağlıklı katılımcıların ve anjiyo hastalarının adiponektin, leptin ve rezistin düzeyleri.

	Sağlıklı Katılımcılar (n=127)	Anjiyo Hastaları Gensini skoru < 30 (n=37)	Anjiyo Hastaları Gensini skoru > 30 (n=64)
Adiponektin (ng/mL)	21,77 ± 13	19,72 ± 12,3	18,91 ± 1,6
Leptin (ng/mL)	10,63 ± 10	12,72 ± 13,3	12,61 ± 12,4
Rezistin (ng/mL)	1,86 ± 0,7	2,55 ± 0,8	2,52 ± 0,8 *

Tüm gruplar karşılaştırıldığında * $p<0,05$

Adiponektin, Leptin ve Rezistin ile Yağ Asidi Düzeyleri İlişkisi

Adiponektin, leptin ve rezistin ile yağ asitleri arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizi yapıldı.

Adiponektin ile yağ asitleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde miristik asit ($r=-0,180$, $p<0,05$), palmitoleik asit ($r=-0,233$, $p<0,01$), *cis*-oleik asit ($r=-0,201$, $p<0,05$), GLA ($r=-0,214$, $p<0,05$) ve araşidonik asit ($r=-0,183$, $p<0,05$) düzeyleri ile adiponektin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulundu.

Leptin düzeyleri ile miristik asit ($r=-0,218$, $p<0,05$), heptadekenoik asit ($r=-0,211$, $p<0,05$), ALA ($r=-0,203$, $p<0,05$), eikosenoik asit ($r=-0,185$, $p<0,05$) düzeyleri arasında negatif korelasyon, leptin düzeyleri ile palmitik asit ($r=0,182$, $p<0,05$) konsantrasyonları arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi.

Rezistin ve yağ asidi düzeyleri arasındaki korelasyonu incelediğimizde, rezistin konsantrasyonu ile miristoleik asit ($r=-0,228$, $p<0,01$), pentadekenoik asit ($r=-0,191$, $p<0,05$), heptadekanoik asit ($r=-0,227$, $p<0,01$), araşidik asit ($r=-0,191$, $p<0,05$), DGLA ($r=-0,198$, $p<0,05$), araşidonik asit ($r=-0,202$, $p<0,05$) ve DHA ($r=-0,196$, $p<0,01$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Rezistin düzeyleri ile *trans*-linoleik asit ($r=0,209$, $p<0,05$) ve eikosenoik asit ($r=0,244$, $p<0,01$) düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon vardı.

Beslenme ve Yağ Asidi Düzeyleri Arasındaki İlişki

Beslenme şekli ve yağ asidi düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek için çalışmaya alınan tüm katılımcılar kullandıkları yağ tipi ve balık yeme sıklıkları açısından değerlendirildi. Sağlıklı katılımcıların ve anjiyo hastalarının kullandıkları yağ tipine ve balık tüketim sıklığına göre yüzdeleri hesaplandı ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca tüm katılımcılar kullandıkları yağ tipine ve balık tüketim sıklığına göre gruplandırıldı ve gruplar arasındaki yağ asidi düzeyleri karşılaştırıldı.

Sağlıklı katılımcıların % 28'i sadece zeytinyağı, %50'si sadece ayçiçekyağı veya mısırözü yağı, % 19 hem zeytinyağı hem de ayçiçekyağı veya mısırözü yağı ve % 3'ü ise sadece tereyağı kullandıklarını belirttiler. Anjiyo hastalarının ise % 28'i sadece zeytinyağı, %51'i sadece ayçiçekyağı

veya mısırözü yağı, % 21 hem zeytinyağı hem de ayçiçekyağı veya mısırözü yağı tükettiklerini belirttiler.

Balık tüketim sıklığına bakıldığında sağlıklı katılımcıların % 34'ü haftada birden daha az, % 62'si haftada bir kez, % 4'ü haftada birden fazla sıklıkta balık yediklerini belirtirken, anjiyo hastalarının % 36'sı haftada birden daha az sıklıkta, % 48'i haftada bir kez, % 17'si haftada birden fazla balık yediklerini belirttiler.

Tüm katılımcılar kullandıkları yağ tipine göre sadece zeytinyağı (ω -9 grubu), sadece ayçiçekyağı veya mısırözü yağı (ω -6 grubu) ve hem zeytinyağı hem de ayçiçekyağı veya mısırözü yağı (karma grup) kullananlar olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Tereyağ ağırlıklı beslenenlerin sayısı çok az olduğundan değerlendirilmeye alınmadı. Gruplar arasındaki yağ asidi profili karşılaştırıldığında heptadenoik asit, *cis*-oleik asit, *cis*-linoleik asit, eikozadienoik asit, EPA ve DHA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 9). Grupların yağ asidi düzeyleri kendi aralarında ikili olarak karşılaştırıldığında; ω -9 grubu ve ω -6 grubu arasında heptadenoik asit ($p<0,05$), *cis*-oleik asit ($p<0,01$), *cis*-linoleik asit ($p<0,001$), eikozadienoik asit ($p<0,05$) ve DHA ($p<0,001$) düzeyleri; ω -9 grubu ve karma grup arasında *cis*-oleik asit ($p<0,05$) ve *cis*-linoleik asit ($p<0,001$) düzeyleri; ω -6 grubu ve karma grup arasında heptadenoik asit ($p<0,05$), EPA ($p<0,01$) ve DHA ($p<0,01$) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo–9: Kullandıkları yağ tipine göre oluşturulmuş gruplar arasında düzey bakımından anlamlı farklılık gösteren yağ asitleri

Yağ asidi (% ağırlık)	ω -9 Grubu (n=64)	ω -6 Grubu (n=115)	Karma Grup (n=45)
Heptadekanoik (C17)	0,17 \pm 0,1	0,11 \pm 0,1	0,24 \pm 0,2 *
cis-Oleik (C18:1)	13,91 \pm 3,3	12,60 \pm 3,8	12,40 \pm 3,1 **
cis-linoleik (C18:2)	20,36 \pm 3,5	23,25 \pm 4	23,27 \pm 3,8 ***
Eikozadienoik C20:2)	0,20 \pm 0,2	0,26 \pm 0,2	0,21 \pm 0,1 *
EPA (C20:5)	0,49 \pm 0,4	0,34 \pm 0,3	0,55 \pm 0,5 *
DHA (C22:6)	1,67 \pm 0,8	1,26 \pm 0,5	1,61 \pm 0,8 ***

Tüm gruplar karşılaştırıldığında * p<0,05; ** p<0,01;*** p<0,001

Tüm katılımcılar balık tüketim sıklıklarına göre haftada birden daha az (1. grup), haftada bir kez (2. grup) ve haftada birden fazla sıklıkta (3. grup) balık yiyen grup olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Üç grup arasındaki yağ asidi profili karşılaştırıldığında palmitoleik asit, GLA, ALA, EPA ve DHA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 10). Grupların yağ asidi düzeyleri ikili olarak kendi aralarında karşılaştırıldığında; haftada birden daha az balık yiyen grup ile haftada bir kez balık yiyen grupta palmitoleik asit (p<0,01), GLA (p<0,01), ALA (p<0,05), EPA (p<0,01) ve DHA (p<0,01) düzeyleri; haftada birden daha az balık yiyen grup ile haftada birden fazla balık yiyen grupta GLA (p<0,05), EPA (p<0,05) ve DHA (p<0,01) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken; haftada bir kez balık yiyen grup ile haftada birden fazla balık yiyen grubun yağ asidi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo–10: Balık tüketim sıklığına göre oluşturulmuş gruplar arasında düzey bakımından anlamlı farklılık gösteren yağ asitleri

Yağ asidi (% ağırlık)	1. Grup (n=79)	2. Grup (n=127)	3. Grup (n=22)
Palmitoleik (C16:1)	1,00 ± 0,4	0,82 ± 0,4	1,04 ± 0,5 *
GLA (C20:3)	0,44 ± 0,2	0,36 ± 0,2	0,35 ± 0,2 *
ALA (C20:3)	0,31 ± 0,2	0,26 ± 0,2	0,31 ± 0,1 *
EPA (C20:5)	0,30 ± 0,2	0,46 ± 0,4	0,65 ± 0,7 *
DHA (C22:6)	1,21 ± 0,5	1,51 ± 0,6	1,93 ± 1,2 **

Tüm druplar karşılaştırıldığında * p<0,05; ** p<0,01

1. grup: Haftada birden daha az sıklıkta balık yiyenler; 2. grup: Haftada bir kez balık yiyenler;
3. grup: Haftada birden fazla sıklıkta balık yiyenler.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner arter hastalığı ve koroner arter hastalığına bağlı ölümler toplumumuz için ciddi bir sorundur. Yapılan araştırmalar toplumumuzda koroner arter hastalığı prevalansının ve koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin Batı Avrupa ülkelerine ve Amerika Birleşik Devletlerine göre 2–3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (186, 187). Yine bu bağlamda son 10–15 yıl içinde yapılan ayrıntılı çalışmalarda koroner arter hastalığı bakımından risk oluşturduğu bilinen bazı temel faktörlerin (serum lipitleri, metabolik sendrom, hipertansiyon, sigara içme gibi) toplumumuzdaki durumu incelenmiş ve biyokimyasal risk faktörleri dikkate alındığında da toplumumuzda bazı olumsuzluklar (düşük HDL–kolesterol, yüksek trigliserid, yüksek apo B düzeyleri, yüksek total kolesterol/HDL–kolesterol oranı, yüksek metabolik sendrom prevalansı gibi) belirlenmiştir (188).

Yurtdışı kaynaklı epidemiyolojik çalışmalar ve randomize klinik araştırmalar ω -3 yağ asitlerinin koroner kalp hastalığından ölümleri azalttığını göstermektedir. Dolaşımdaki EPA + DHA düzeyleri ile koroner arter hastalığına bağlı ani ölümler arasında ters bir ilişki olduğu bulunmuştur (47, 49, 65, 66). Ayrıca yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların gelişmesi açısından oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (181).

Laboratuvarımızda IFCC'nin önerdiği yöntem ve kılavuz hükümlerine göre sağlıklı bireylerde genel rutin kan kimyası parametreleri için referans değerleri ve aralıklarını belirleyen iki çalışma yapılmıştır (189, 190). Bu çalışmalarda koroner arter hastalıkları bakımından risk faktörü olan çeşitli parametreler (kan lipitleri, homosistein, CRP, fibrinojen gibi) yer almakla beraber yağ asitleri ve adiponektin, leptin, rezistin gibi adipokinler ile ilgili veriler yer almamıştır. Toplumumuzda dolaşımdaki EPA ve DHA düzeyleri ve adipokinler ile ilgili sistematik bir çalışma, bizim bilgilerimize göre, henüz yapılmamıştır. Bu nedenle toplumumuzda sağlıklı bireylerde ve koroner arter

hastalarında dolaşımdaki yağ asidi düzeyleri ile adiponektin, leptin ve rezistin düzeylerini ve aralarındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada sağlıklı bireylerdeki toplam ω -3 yağ asidi düzeyleri anjiyo hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte yağ asidi düzeylerini tek tek incelediğimizde EPA ve DHA düzeyleri de sağlıklı katılımcılarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Benzer Şekil-de ω -3 yağ asitleri, özellikle EPA ve DHA düzeyleri ile KVH arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49-51). Aynı miktarda toplam yağ tüketimi olan (toplam kaloringin yaklaşık %42'si) ve benzer kolesterol seviyeleri gösteren Grönland Eskimoları ile Danimarka popülasyonu karşılaştırıldığında yüksek diyetsel EPA ve DHA alan Grönland Eskimoları'nın MI'dan ölüm oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (68). Benzer Şekil-de Güney Amerikalılar'a göre daha fazla balık tüketen Japon popülasyonunda daha az oranda akut MI, ateroskleroz ve diğer iskemik olayların görüldüğünden bahsedilmektedir (69). Rissanen ve ark'nın (191) yapmış olduğu, başlangıçta KVH olmayan 1871 orta yaşlı erkeği kapsayan prospektif, popülasyona dayalı kohort çalışmasında, gelecekteki akut koroner olayların riski ile deniz kaynaklı ω -3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA) serum konsantrasyonları ilişkili bulunmuştur. 10 yıllık takipten sonra, serum ω -3 oranının yüksek quintilindeki erkekler en düşük quintildeki erkeklerle karşılaştırıldığında akut koroner olayların riskinde %44'lük anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Burr ve ark'larının (64) yapmış olduğu ikincil koruma çalışmasında MI geçirmiş hastalara yağlı balık veya balık yağı şeklinde uzun zincirli ω -3 yağ asidi verilmesinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ölüm oranında anlamlı bir düşüş (%25) sağladığı gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığında AHA yılında koroner kalp hastalığı olanlarda ikincil koruyucu tedbirler arasına hastalara günde 1 g EPA+DHA alımını, hastalığı olmayanlara ise birincil korunma için 500 mg EPA+DHA alımını ya da haftada en az iki öğün balık yenmesini önermektedir (75-77).

EPA ve DHA dışında *trans*-linoleik asit, araşidik asit, eikosenoik asit, düzeyleri kardiyovasküler hastalığı olan gruptakilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. KVH olan grupta ise miristik asit, heptadekanoik asit, *trans*-

oleik asit, *cis*-oleik asit, behenik asit, lignoserik asit ve nervonik asit düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca toplam sağlıklı bireyler ve anjiyo hastalarının toplam doymuş ve ω -6 yağ asidi düzeyleri arasında anlamlı bir fark yokken sağlıklı katılımcıların toplam tekli doymamış yağ asidi seviyeleri anjiyo hastalarınınkine göre anlamlı olarak düşük bulundu. Wang ve ark'nın (192) KVH insidansı ile plazma kolesterol ester ve fosfolipit yağ asidi kompozisyonu arasındaki korelasyonunu incelediği prospektif çalışmada KVH olan kişilerde stearik asit, DGLA ve toplam doymuş yağ asidi düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek, AA ve toplam çoklu doymamış yağ asitlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kolesterol ester fraksiyonundaki ALA'nın KVH ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini ve tekli doymamış yağ asitleri ile KVH arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda anjiyo hastalarında koroner arterdeki darlığın şiddetine göre oluşturulmuş iki alt grup arasında yağ asidi düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptamadık. Kanıtlanmış KVH olan kişilerde ω -3 yağ asitlerinin aterosklerozun gerilemesi/ilerlemesi üzerine olan etkisini değerlendiren iki klinik çalışma mevcuttur. Sacks ve ark (193) KVH olanlarda ω -3 yağ asitlerinin koroner ateroskleroz üzerine yararlı etkiye neden olmadığını belirtirken von Schacky ve ark (194) ω -3 yağ asidi desteğinin insanlardaki koroner aterosklerozun progresyonunu bir miktar hafiflettiğini göstermişlerdir.

Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin yollar ile etkilerini lokal veya sistemik etkiler gösterirler. Obezitede çoğu adipokinin üretimi iştah, enerji dengesi, immünite, insülin duyarlılığı, anjiyogenez, kan basıncı, lipit metabolizması ve homeostazis gibi birçok fonksiyonu etkiler (121). Çalışmamızda adipokinlerden adiponektin, leptin ve rezistin düzeylerini ölçtük. Bu adipokinlerin diğer sistemler üzerine olan etkileri dışında kardiyovasküler hastalıkla ilişkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan adiponektin antiinflamatuvar ve antiaterojenik özelliklere sahiptir (133). Azalmış adiponektin konsantrasyonlarının sadece artmış koroner risk ile değil koroner

damarlardaki aterosklerozun ilerlemesi ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte akut koroner olaylarda adiponektinin plazma konsantrasyonlarının anlamlı olarak düştüğü belirtilmektedir (134). KVH olmayan 18225 kişinin katıldığı ve altı yıl izlendiği bir çalışmada yüksek plazma adiponektin seviyelerinin erkeklerde düşük MI riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (195). Bir diğer yağ dokusu hormonu olan leptinin KVH ile ilişkisini inceleyen geniş prospektif bir çalışmada (196). leptinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. Beş yıllık izlem sırasında koroner olay yaşayan 377 erkeğin yaş, sigara kullanımı ve koroner olay hikayesi olmama yönünden eşleştirilmiş 783 erkek kontrole göre başlangıçtaki leptin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Leptinin anjiyojenik aktiviteye sahip olduğu ve arteriyel tromboza katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (158, 159). Rezistinin insanlarda fizyolojik rolü henüz net değildir. İnsanlarda rezistin periferik monositlerde de üretildiğinden ve düzeyleri IL-6 konsantrasyonlarıyla korele olduğundan rezistin inflamatuvar durumlarla ilişkili olabileceği düşüncesine yol açmaktadır (166–168). Lubos ve ark (197) instabil anjina ve MI (ST elevasyonu olan ve olmayan) geçiren hastalarda rezistin seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişler ve rezistin tanısal bir belirteç olarak rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ek olarak, sistemik rezistin düzeyinin koroner arter hastalığı bulunan kişilerde gelecekteki kardiyovasküler ölümle kısmen ilişkili olduğundan söz etmişlerdir. Çalışmamızda adiponektin, leptin ve rezistin sağlıklı ve KVH olan bireylerdeki düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca bu üç adipokinin seviyelerinin KVH'daki darlığın şiddeti ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için anjiyo hastaları Gensini skorlamasına göre iki alt gruba ayrıldı (Gensini skoru < 30 ve Gensini skoru > 30) ve her iki alt gruptaki düzeyleri birbiriyle karşılaştırıldı. Buna göre sağlıklı bireylerin adiponektin ve leptin düzeyleri ile Gensini skoru < 30 ve Gensini skoru > 30 olan anjiyo hastalarının adiponektin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Gensini skoru < 30 ve Gensini skoru > 30 olan anjiyo hastası alt gruplarının adiponektin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Gruplar arasındaki rezistin düzeylerini

karşılaştırdığımızda ise sağlıklı bireylerin rezistin düzeyleri hem Gensini skoru < 30, hem de Gensini skoru > 30 olan anjiyo hastalarının rezistin düzeylerine göre anlamlı olarak düşüktü. Ancak, Gensini skoru < 30 ve Gensini skoru > 30 olan anjiyo hastalarının rezistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Adiponektin ve yağ asitleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, miristik asit, palmitoleik asit, *cis*-oleik asit, GLA ve araşidonik asit ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon saptadık. Adiponektin düzeyleri ile ana doymuş yağ asidi olan palmitik asit ve ω -6 yağ asitlerinden olan GLA arasında negatif bir ilişki, adiponektin seviyeleri ile ω -9 yağ asidi olan erusik asit arasında ise pozitif bir ilişki bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, DHA düzeylerinin yüksek adiponektin düzeylerine sahip bireylerde en yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca EPA'nın yağ dokusundan adiponektin salınımını arttırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (173, 176, 177). Leptin düzeyleri ile miristik asit, heptadekenoik asit, ALA ve eikosenoik asit arasında negatif korelasyon varken, başlıca doymuş yağ asidi olan palmitik asit ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Cha ve Jones (178) ratlarda ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinden zengin diyetin, hem doymuş yağ asitlerinden hem de tekli doymamış yağ asitlerinden zengin diyete göre daha yüksek leptin seviyelerine neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca EPA'nın leptin üretimi üzerinde uyarıcı etkisini olduğu söyleyen çalışmaların yanında bunun aksine EPA'nın leptin üretimini baskıladığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (180). Rezistin ve yağ asitleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, rezistin seviyeleri ile miristoleik asit, pentadekenoik asit, heptadekanoik asit, araşidik asit ve DGLA düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Rezistin düzeyleri ile *trans*-oleik ve eikosenoik asit düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı. Yağ asitleri ile rezistin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada EPA ve AA'in rezistin mRNA seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir(172).

ω -3 ve ω -6 grubu çoklu doymamış yağ asitleri esas olarak gıdalarla alınmaktadır. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin dolaşımdaki fosfolipitlerdeki yüzde oranları, kişilerin beslenme alışkanlıklarına göre,

besinlerle alınan miktarlarına göre değişmektedir. EPA ve DHA deniz ürünlerini içeren besinlerde bol olarak bulunurken, ω -6 grubu yağ asitleri bitkisel kaynaklı yağlarda bol olarak bulunur. Bu iki grup çoklu doymamış yağ asidinin besinlerle alımının dengeli olması gerekmektedir. Günümüz beslenme alışkanlıkları içinde ω -6 grubu yağ asitleri tüketimindeki artışın ve ω -3 yağ asidi alımındaki düşüşün ateroskleroz, KVVH, hipertansiyon, obezite, ve kanserin artan insidansına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (11). ω -6/ ω -3 oranının düşürülmesi (ω -6 grubu yağ asitlerini içeren gıdalarının alımını azaltarak, ω -3 grubu yağ asidi içeren besinlerin tüketimini arttırarak, ya da her ikisini birden yaparak) önerilmektedir (198-200). Bu çalışmada diyetle kullanılan yağ tipinin ve balık tüketim sıklığının plazma yağ asidi düzeylerine etkisini inceledik. Buna göre, ω -9 grubundaki (sadece zeytinyağı kullananlar) kişilerde başlıca tekli doymamış yağ asidi olan *cis*-oleik asit düzeyleri ω -6 grubu (sadece ayçiçekyağı veya mısırözü yağı kullananlar) ve karma gruptakilere (hem zeytinyağı hem de ayçiçekyağı veya mısırözü yağı kullananlar) göre anlamlı olarak yüksekken; ω -6 ve karma gruptakilere ise başlıca ω -6 yağ asidi olan *cis*-linoleik asit düzeyleri ω -9 grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ω -6 grubu ve karma gruptaki bireylerin *cis*-linoleik asit düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Balık tüketim sıklığı ve yağ asidi profili arasındaki ilişkiyi incelediğimizde haftada bir kez ve haftada birden fazla balık yiyen kişilerin deniz kaynaklı ω -3 yağ asitleri olan EPA ve DHA düzeyleri haftada birden daha az balık tüketenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Haftada birden az balık tüketen kişilerde ise ω -6 yağ asidi olan GLA düzeyleri diğer iki gruptaki kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Haftada bir kez ve birden fazla balık tüketenlerdeki EPA ve DHA düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Bu çalışmada sağlıklı ve KVVH olan bireylerdeki yağ asitlerinin düzeylerini ölçtük ve Pek çok çalışmada düşük EPA ve DHA seviyelerinin KVVH ile ilişkisinden bahsedildiğinden ω -3 yağ asitlerinin, özellikle de EPA ve DHA üzerinde durduk. Literatürde (43-45) belirtildiği gibi KVVH olan gruptaki kişilerin toplam ω -3 yağ asitlerini, EPA ve DHA düzeylerini sağlıklı gruptaki

katılımcılara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Bu düşüklüğün KVH için bir etken olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ayrıca sağlıklı ve KVH olan kişilerdeki adiponektin, leptin ve rezistin düzeylerini karşılaştırdık. Adiponektin ve leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamakla beraber KVH olanların rezistin düzeyleri sağlıklı bireylere göre düşük bulundu. Bu bulgu da literatürdeki bazı çalışmalarla desteklenmektedir (172).

KAYNAKLAR

1. Devlin TM. (ed). Textbook of biochemistry with clinical correlations. 5th edition. New York: A John Willey & Sons, Inc Publication; 2002.
2. Ulukaya E. (ed). Lipincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007:
3. Hanahan DJ, Watts RM, Pappajohn D. Some chemical characteristics of the lipids of human and bovine erythrocytes and plasma. J Lipid Res 1960;1:421–32.
4. Aslan D. (ed). Tietz; Klinik kimyada temel ilkeler. Beşinci baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
5. Dikmen N, Özgünen T. (ed). Harper Biyokimya. 25. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.
6. Onat T, Emerk K. (ed). Temel biyokimya. 2. baskı. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık;1997.
7. Donald B and Jump DB. The Biochemistry of n–3 Polyunsaturated Fatty Acids. J Biol Chem 2002;277:8755–8.
8. Das UN, Horrobin DF, Begin ME, Huang YS. Clinical significance of essential fatty acids. Nutrition 1988;4:337–42.
9. Burr GO and Burr MM. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. J Biol Chem 1929;82:345–67.
10. Burr GO and Burr MM. On the nature of fatty acids essential in nutrition. J Biol Chem 1930;86:587–621.
11. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. Biotechnol J 2006;1:420–39.
12. Chapman and Hall. Unsaturated Fatty Acids: Nutritional and Physiological Significance. British Nutrition Foundation 1992, London.
13. Sprecher, H. Metabolism of highly unsaturated n–3 and n–6 fatty acids. Biochim. Biophys. Acta 2000;1486:219–31
14. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. Biomed Pharmacother 2002;56:215.
15. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega–6/omega–3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother 2002;56:365.
16. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases. Annu Rev Nutr 2004;24:345–76.
17. Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. Prog Lipid Res 1982;20:41–8.
18. Caramia G. The essential fatty acids omega–6 and omega–3: from their discovery to their use in therapy. Minerva Pediatr 2008;60:219–33.
19. Das UN. Tumoricidal action of cis–unsaturated fatty acids and its relationship to free radicals and lipid peroxidation. Cancer Lett 1991;56:235–43.
20. La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Tabacchi G, et al. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. Panminerva Med 2005;47:245–57.

21. Das UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent diabetes mellitus? *Eur J Clin Nutrition* 2003; 57:218–26.
22. Das UN. A perinatal strategy for preventing adult diseases: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. Kluwer;Boston:2002.
23. Ollis TE, Meyer BJ, Howe PR. Australian food sources and intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1999;43:346–55.
24. Bezard J, Blond JP, Bernanrd A, Clouet P. The metabolism and availability of essential fatty acids in animal and human tissues. *Reprod Nutr Dev* 1994;34:539–568.
25. n-3 Fatty Acids and Health, British Nutrition Foundation. British Nutrition Foundation 1999, London.
26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:20–30.
27. Pawlosky RJ, HibbelnJR, Novotny JA, Salem N. Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 2001;42:1257–65.
28. Vermunt SHF, Mensink RP, Simonis AMG, Hornstra G. Effects of dietary α -linolenic acid on the conversion and oxidation of [13C]- α -linolenic acid. *Lipids* 2000;35:137–42.
29. Qi K, Hall M, Deckelbaum RJ. Long-chain polyunsaturated fatty acid accretion in brain. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:133–8.
30. Edmond J. Essential polyunsaturated fatty acids and the barrier to the brain: the components of a model for transport. *J Mol Neurosci* 2001;16:181–93.
31. Seoa T, Blaner WS and Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:11–8.
32. Das UN. Insulin resistance and hyperinsulinemia: Are they secondary to an alteration in the metabolism of essential fatty acids? *Med Sci Res* 1994;22:243–5.
33. Coetzer H, Claassen N, van Papendorp DH, Kruger MC. Calcium transport by isolated brush border and basolateral membrane vesicles: role of essential fatty acid supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;50:257–66.
34. Weyland KH and Kang JX. Rethinking lipid mediators. *Lancet* 2005; 366: 618–9.
35. Harris WS, Assaad B, and Poston WC. Tissue Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio and Risk for Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006;98:19–26.
36. Luostarinen R, Boberg M, Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death. *Atherosclerosis* 1993;99:187–93.
37. Knapp HR. Polyunsaturates, endogenous eicosanoids, and cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 1990;9:344–51.

38. Flaten H, Hostmark AT, Kierulf P, et al. Fish–oil concentrate: effects on variables related to cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52:300–6.
39. Braden GA, Knapp HR, FitzGerald GA. Suppression of eicosanoid biosynthesis during coronary angioplasty by fish oil and aspirin. *Circulation* 1991;84:679–85.
40. Fischer S, Vischer A, Preac–Mursic V, et al. Dietary docosahexaenoic acid is retroconverted in man to eicosapentaenoic acid, which can be quickly transformed to prostaglandin I₃. *Prostaglandins* 1987;34:367–75.
41. Blok WL, Katan MB, van der Meer JW. Modulation of inflammation and cytokine production by dietary (n–3) fatty acids. *J Nutr* 1996;126:1515–33.
42. Simopoulos AP, Leaf A, Salem Jr N. Statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for ω -6 and ω -3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:119–21.
43. Kromann N. and Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand* 1980;208:401–6.
44. Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, Rogers DR. Atherosclerosis in Alaska Natives and non–natives. *Lancet* 1993;341:1056–7.
45. Yano K, MacLean CJ, Reed DM, et al. A comparison of the 12–year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988;127:476–87.
46. Shekelle RB, Missell L, Paul O, Shryock AM, Stamler J. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Eng J Med* 1985;313:820.
47. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Morris D, Shekelle RB. Fish consumption and the 30–year risk of fatal myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997;336:1046–53.
48. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett W. C. Dietary intake of marine n–3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995;332:977–82.
49. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega–3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815–21.
50. Tavani A, Pelucchi C, Negri E, Bertuzzi M, La Vecchia C. n–3 Polyunsaturated fatty acids, fish, and nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2269–72.
51. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n–3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:319–25.
52. Harris WS. n–3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1996;31:243–52.
53. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, et al. Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on in vitro

- neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Eng J Med* 1985;312:1217–24.
54. Baumann KH, Hessel F, Larass I, Muller T, Angerer P, Kiefl R, von Schacky C. Dietary ω -3, ω -6, and ω -9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 1999;19:59–66.
 55. Miles EA, Thies F, Wallace FA, et al. Influence of age and dietary fish oil on plasma soluble adhesion molecule concentrations. *Clin Sci* 2001;100:91–100.
 56. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003;38:342–52.
 57. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115–26.
 58. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders ART, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493–9.
 59. Chin JPF, Gust A, Nestel PJ, Dart AM. Fish oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993;21:22–8.
 60. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:633–40.
 61. Calder Philip C. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clinical Science* 2004;107:1–11.
 62. Davis HR, Bridenstine RT, Vesselinovitch D, Wissler RW. Fish oil inhibits development of atherosclerosis in rhesus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987;7:441–9.
 63. Renier G, Skamene E, de Sanctis J, Radzioch D. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids prevent the development of atherosclerotic lesions in mice: modulation of macrophage secretory activities. *Arterioscler Thomb* 1993;13:1515–24.
 64. Burr M L, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intake on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;757–61.
 65. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JA, Willett WC, Ma J. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Eng J Med* 2002;346:1113–8.
 66. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23–8.
 67. von Schacky C, Fisher S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine ω -3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985;76:1626–31.

68. Lee KW, Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *QJM* 2003;96:465-80.
69. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 1999;15:507-15.
70. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-26.
71. Plutzky J. Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. *Am J Cardio.* 1999;84:15-20.
72. Stary HC, Chander AB, Dinsmore RE. The definition of advanced type of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:1355-74.
73. Felton C V, Crook D, Davies MJ and Oliver M F. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1337-45.
74. Thies F, Garry JM, Yaqoob P et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:477-85.
75. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003;23:151-2.
76. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
77. Haris WS and von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Preventive Medicine* 2004;39:212-20.
78. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen APJM, Penders M, Zegward M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res* 1997;38:2012-22.
79. Kuriki K, Nagaya T, Tokudome, Imaeda N, Fujiwara N, Sato J, Goto C, Ikeda M, Maki S, Tajima K, Tokudome S. Plasma concentrations of (n-3) highly unsaturated fatty acids are good biomarkers of relative dietary fatty acid intakes: A cross-sectional study. *J Nutr* 2003;133:3643-50.
80. Haris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk faktor. *Pharmalogical Research* 2007;55:217-23.
81. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* 2009;77:937-46.
82. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging* 2004;8:163-74.

83. Salem NJr, Litman B, Kim H Y, and Gawrisch K. *Lipids* 2001;36:945–59.
84. Murthy M, Hamilton J, Greiner RS, Moriguchi T, Salem NJr, Kim HY. Differential effects of n–3 fatty acid deficiency on phospholipid molecular species composition in the rat hippocampus. *J Lipid Res* 2002;43:611–17.
85. Bourre JM, Bonneil M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, Piciotti M. Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;48:5–15.
86. Green P, Glozman S, Kamensky B, Yavin E. Development changes in membrane lipids and fatty acids: the preferential prenatal accumulation of DHA. *J Lipid Res* 1999;40:960–6.
87. Jones CR, Arai T, Rapoport SI. Evidence for involvement of DHA in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res* 1997;22:663–70.
88. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain omega–3 fatty acids in relation to the development and function of the brain. *Prog Lipid Res* 2001;40:1–94.
89. Haggarty P, Asthon J, Joynson M, Abramovich DR, Page K. Effects of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol Neonate* 1999;75:350–9.
90. Birch EE, Hoffmann DR, Uauy R, Birch DG, Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of DHA and AA in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998;44:201–9.
91. Yehuda S., Rabinovitz S., Carasso R. L., Mostofsky D.I. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002;23:843–853.
92. Skinner ER, Watt C, Besson JA, Best PV. Differences in the fatty acid composition of the grey and white matter of different regions of the brains of patients with Alzheimer's disease and control subjects. *Brain* 1993;116:717–25.
93. Catalan J, Moriguchi T, Slotnick B, Murthy M, Greiner RS, Salem Jr N. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid–deficient rats. *Behav Neurosci* 2002;116:1022–31.
94. Tully A, Roche HM, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, et al. Low serum cholesteryl ester–docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case–control study. *Br J Nutr* 2003;89(4):483–9.
95. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35:1305–12.
96. Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim HY. Docosahexaenoic acid: a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10858–63.
97. Kim HY, Akbar M, Lau A, Edsall L. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n–3): role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J Biol Chem* 2000;275:35215–23.

98. Ikemoto A, Kobayashi T, Watanabe S, Okuyama H. Membrane fatty acid modifications of PC12 cells by arachidonate or docosahexaenoate affect neurite outgrowth but not norepinephrine release. *Neurochem Res* 1997;22:671–78.
99. Hogyes E, Nyakas C, Kiliaan A, et al. Neuroprotective effect of developmental docosahexaenoic acid supplement against excitotoxic brain damage in infant rats. *Neuroscience* 2003;119:999–1012.
100. Ikemoto A, Nitta A, Furukawa S, et al. Dietary n–3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2000;285:99–102.
101. Urano S, Sato Y, Otonari T, et al. Aging and oxidative stress in neurodegeneration. *Biofactors* 1998;7:103–12.
102. Barberger–Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002;325:932–3.
103. Holmes MD, Willett WC. Does diet affect breast cancer risk? *Breast Cancer Res* 2004;6:170–8.
104. Caygill CP, Hill MJ. Fish, n–3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:329–32.
105. Cave WT Jr. Dietary n–3 (omega–3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis. *FASEB J* 1991;5:2160–6.
106. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman–Sundberg M, Wolk A. Dietary long–chain n–3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004;79:935–45.
107. Collett ED, Davidson LA, Fan YY, et al. n–6 and n–3 polyunsaturated fatty acids differentially modulate oncogenic Ras activation in colonocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:1066–75.
108. Ligo M, Nakagawa T, Ishikawa C, et al. Inhibitory effects of docosahexaenoic acid on colon carcinoma 26 metastasis to the lung. *Br J Cancer* 1997;75:650–5.
109. Latham P, Lund EK, Johnson IT. Modulation of colonocyte proliferation and apoptosis by dietary fish oil in experimental colorectal carcinogenesis. *Biochem Soc Trans* 1998;26:158.
110. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln J, Knable MA. placebocontrolled trial of omega–3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:2071–4.
111. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998;351:1213–4.
112. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross–national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:2222–7.
113. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, et al. The relationship between fish intake and the prevalence of asthma: the Tokorozawa childhood asthma and pollinosis study. *Prev Med* 2002;34:221–5.
114. Trak–Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, et al. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 2004;23:575–82.

115. Belluzzi A. N-3 fatty acids for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Proc Nutr Soc* 2002;61:391-5.
116. Salari P, Rezaie A, Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit* 2008;14:37-44.
117. Sales C, Oliviero F, Spinella P. Fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2008;60:174-9.
118. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-9.
119. Kratchmarova DE, Kalume B, Blagoev PE, Scherer AV, Podtelejnikov H, Molina PE, Bickel JS, Andersen MM, Fernandez J, Bunkenborg P, Roepstorff K, Kristiansen HF, Lodish M, Mann A. A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2002;1:213-22.
120. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.
121. Ronti T, Lupattelli G and Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006;64:355-65.
122. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229:67-73.
123. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
124. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
125. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
126. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:409-20.
127. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
128. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
129. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
130. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.

131. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–6.
132. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A & Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:527–33.
133. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784 –92.
134. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939 –49.
135. Civitarese AE, Ukropcova B, Carling S, Hulver M, DeFronzo RA, Mandarino L, Ravussin E, Smith SR. Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics. *Cell Metab* 2006;4:75– 87.
136. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta, K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T & Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–6.
137. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057–63.
138. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723–32.
139. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005–10.
140. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91–100.
141. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521–9.
142. Friedman J. M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60:1–14.
143. Ahima RS, Saper C B, Flier JS & Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinology* 2000;21:263–307.
144. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763–70.
145. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413–37.

146. Tang–Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:711–7.
147. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 1996; 381:745.
148. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374–7.
149. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al. Leptin stimulates fatty–acid oxidation by activating AMP–activated protein kinase. *Nature* 2002;415:339–43.
150. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4637–41.
151. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37:717–23
152. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation–stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594–602.
153. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7:1–8.
154. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337–42.
155. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909–13.
156. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet–induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311–4.
157. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A & Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052–6.
158. Sierra–Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia–Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ & Flores–Riveros JR. (1998) Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683–6.
159. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y & Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *Journal of the American Medical Association* 2002;287:1706–9.
160. Xu FP, Chen MS, Wang YZ, Yi Q, Lin SB, Chen AF & Luo JD. Leptin induces hypertrophy via endothelin–1–reactive oxygen species

- pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004;110:1269–75.
161. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–12.
 162. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, Nelson C, Lowman HB, Wright BD, Skelton NJ, Frantz GD, Tumas DB, Peale FVJr, Shelton DL & Hebert CC. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO Journal* 2000;19:4046–55.
 163. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS & Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–12.
 164. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adiposederived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225–30.
 165. Chen L. & Nyomba BL. Glucose intolerance and resistin expression in rat offspring exposed to ethanol in utero: modulation by postnatal high-fat diet. *Endocrinology* 2003;144:500–8.
 166. Savage DB, Sewter CP, Klenk, ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV & O'Rahilly S. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptoraction in humans. *Diabetes* 2001;50:2199–202.
 167. Steppan CM & Lazar MA. The current biology of resistin. *Journal of International Medicine* 2004;255:439–47.
 168. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA & Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111:932–9.
 169. Belzung F, Raclot T and Groscolas R. Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am J Physiol* 1993;264:1111–8.
 170. Raclot T, Groscolas R, Langin D and Ferre P. Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *J Lipid Res* 1997;38:1963–72.
 171. Ezaki O, Tsuji E, Momomura K, Kasuga M and Itakura H. Effect of fish and safflower oil feeding on subcellular glucose transporter distributions in rat adipocytes. *Am J Physio* 1992;263:94–101.
 172. Drevon CA. Fatty acids and expression of adipokines. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1740:287–92.
 173. Fernandez-Real JM, Vendrell J and Ricart V. Circulating Adiponectin and Plasma Fatty Acid Profile. *Clin Chem* 2005;51:603–9.
 174. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154–9.
 175. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001;276:16683–9.


176. Flachs P, Mohamed–Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh–Attar MJ, Hensler M, Ruzickova J, Kopecky J. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high–fat diet. *Diabetologia* 2006;49:394–7.
177. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1918–25.
178. Cha MC, Jones PJ. Dietary fat type and energy restriction interactively influence plasma leptin concentration in rats. *J Lipid Res* 1998;39:1655–60.
179. Perez–Matute P, Marti A, Martinez JA, Fernandez–Otero MP, Stanhope KL, Havel PJ and Moreno–Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid (EPA) increases leptin secretion from primary cultured rat adipocytes: role of glucose metabolism. *Am J Physiol* 2005;288:1682–8.
180. Reseland JE, Haugen F, Hollung K, Solvoll K, Halvorsen B, Brude IR, Nenseter MS, Christiansen EN, Drevon CA. Reduction of leptin gene expression by dietary polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2001;42:743–50.
181. Trayhurn P and Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 2001;60:329–39.
182. Folch JM, Lees GH, Stanley S. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;226:497–509.
183. Guy LG and Roy CC. Improved recovery of fatty acid through direct transesterification without prior extraction or purification. *Journal of Lipid Research* 1984;25:1391–6.
184. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606–11.
185. Brown WW, Keane W. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Disease* 2001;38:8–13.
186. Onat A, Dursunoglu D, Sansoy V. Relatively high coronary death and event rates in Turkish women. Relation to three major risk factors in five–year follow–up of cohort. *Int J Cardiol* 1997;61:69–77.
187. Razum O. Is mortality from ischaemic heart disease in Turkey among the highest in Europe? *Atherosclerosis* 2001;158:499–500.
188. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1–10.
189. Ilcol Y. O., Aslan D. Bursa ilinde sağlıklı bireylerde kan kimyası profili referans aralıklarının saptanması. *Türk Biyokimya Derg* 2004;29:183–92.
190. Ilcol YO, Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical quantities in Turkey. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:867–76.
191. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Laka TA, Salonen JT. Fish–oil derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic

- acid, and the risk of acute coronary events. The Kuopio ischemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2000;102:2677–9.
192. Wang L, Folsom AR, Eckfeldt EJ. Plasma fatty acid composition and incidence of coronary heart disease in middle aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13:256–66.
 193. Sacks FM, Stone PH, Gibson M, Silverman DI, Rosner B, Pasternak RC. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1492–8.
 194. von Schacky C, Angere P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega–3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double–blind, placebo–controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554–62.
 195. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB & Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Journal of the American Medical Association* 2004;291:1730–7.
 196. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A & Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052–6.
 197. Lubos CM, Messow RS, Rupprecht HJ, Espinola–Klein C, Bickel C, Peetz D, Post F, Lackner KJ, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study Edith. *Atherosclerosis* 2007;193:121–8.
 198. Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, Rissanen T, Hanninen O, Ulusitupa MI. Incorporation of n–3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid rich oil among healthy young men. *Lipids* 1997;32:697–705.
 199. Stark KD, Mulvad G, Pedersen HS, Park EJ, Dewailly E, Holub BJ. Fatty acid compositions of serum phospholipids of postmenopausal women: A comparison between Greenland Inuit and Canadians before and after supplementation with fish oil. *Nutrition* 2002;18:627–30.
 200. Kuriki K, Nagaya T, Tokudome, Imaeda N, Fujiwara N, Sato J, Goto C, Ikeda M, Maki S, Tajima K, Tokudome S. Plasma concentrations of (n–3) highly unsaturated fatty acids are good biomarkers of relative dietary fatty acid intakes: A cross–sectional study. *J Nutr* 2003;133:3643–50.

EKLER

Ek 1: Etik kurul onay yazısı

1213

**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

BURSA

Sayı : B.30.2.ULU.0.01.00.01.02.020/ 11431


Konu : Etik Kurul Kararı.

16 Ekim 2008

Sayın
Doç.Dr.Yeşim ÖZARDA
Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Fakültemiz Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 07 Ekim 2008 tarih ve 2008-16/25 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülen **"Toplumumuzda Sağlıklı Bireylerde Serum Yağ dokusu Hormonlarının (adiponektin, leptin, rezistin) Düzeyleri, Referans Aralıkları, Kardiyo-vasküler Hastalığı Olan Olgulardaki Düzeyleri ve Bu Parametrelerin Yağ Asidi Profili İle Olan İlişkisi. Bursa Çalışması"** isimli çalışmanız Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Müfit PARLAK
Dekan

EK:
-Etik Kurul kararı (2 adet)
-Başvuru, AGO ve Kriterler formu (4 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 16059 Görükle Yereşkesi / BURSA
Tel: (224)2950020 Faks: (224)2950029 e-mail:tpdek@uludag.edu.tr elektronik ađ:www.tip.uludug.edu.tr

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yeşim Özarda'ya şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Melahat Dirican'a, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamadaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar'a, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Araştırma Görevlisi Çağatay Büyükuysal'a teşekkür ederim.

Beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını unutmayacağım sevgili iş arkadaşlarıma, personeliimize ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller Eğitim ve Araştırma Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına, yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Hiçbir zaman sevgi ve desteğini esirgemeyen babama, kardeşime, dostlarıma teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım. Artık aramızda olmayan ama her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, karakterimin oluşmasındaki en önemli insan olan biricik annemi anmayı, sevgi ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Burdur'da doğdum. İlkokulu Mehmet Akif Ersoy İlkokulu'nda, ortaokulu ve liseyi Burdur Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım ve 2003 yılında mezun oldum. 2004 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.