T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAĞ ASİTLERİ İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN FARMAKOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

İdris AYHAN

TIBBİ FARMAKOLOJİ PROGRAMI

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAĞ ASİTLERİ İLE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN FARMAKOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

İdris AYHAN

TIBBİ FARMAKOLOJİ PROGRAMI

Bu araştırma; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2028 nolu proje ile desteklenmiştir.

Ankara, 2021

TEŞEKKÜR

Tecrübesi, bilgisi ve saygıdeğer şahsiyetiyle akademik hayatı öğreten ve akademik bakış kazandıran danışman hocam sayın Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN'a,

Destek ve katkılarını esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Hüseyin AYHAN ve sayın Doç. Dr. Halil KARA'ya,

Tez çalışmaları boyunca yardımlarıyla yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Saliha Ayşenur ÇAM, Arş. Gör. Fatma UYSAL, Ecz. İbraheem Akram OMAR, İklime Nur Eroğlu ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma,

İstatistiksel analiz çalışmalarında önemli katkılar sağlayan sayın Doç. Dr. Sait BARDAKÇI'ya,

Veri işleme konusunda karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Nuri ÖZDEMİR ve Erhan ÖZDEMİR'e,

Yoğun iş temposuna rağmen akademik gelişimimi destekleyen Kurumum, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Kurumu (TÜBİTAK) ve amirim sayın Doç. Dr. N. Selcan TÜRKER'e, manevi desteklerinden dolayı TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu çalışanı arkadaşlarıma ve Halil Alperen EVRENSEL'e,

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim ailem ile her zaman olduğu gibi evliliğimizle birlikte ilerleyen tez sürecim boyunca da yanımda olan eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Yağ Asitlerinin Yapısı, Adlandırılması ve Sınıflandırılması 3

2.2. Yağ Asitlerinin Tespit Edilmesi ve GC-MS Tekniği 9

2.3. Yağ Asitlerinin Besinlerle Alınması ve Vücutta Sentezi 13

2.4. Yağ Asitlerinin Fizyolojik Rolleri 18

2.5. Yağ Asitlerinin Hastalık Fizyopatolojisindeki Önemi 22

2.6. Hastalık Fizyopatolojisi ve Yağ Asidi Desatüraz İndeksleri 28

2.7. Yağ Asidi Kompozisyonu ve Kalp-Damar Hastalıkları Fizyopatolojisi 32

2.7.1. Yağ Asidi Türünün Kalp-Damar Sağlığına Etkisi 36

2.8. Kalp-Damar Hastalıklarında Farmakolojik Yaklaşımlar ve Yağ Asidi Kompozisyonu 42

2.8.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri 42

2.8.2. Adrenerjik Reseptör Blokerleri 43

2.8.3. Diüretikler 46

2.8.4. Renin-Anjiyotensin Sistemi Üzerine Etkili İlaçlar 47

2.8.5. Aspirin 48

2.8.6. Doğrudan Etkili Damar Gevşeticiler 49

2.8.7. Lipit Düşürücü İlaçlar 49

3. GEREÇ VE YÖNTEM **51**

3.1. Gereçler 51

3.1.1. Kimyasallar 51
3.1.2. Malzeme ve Cihazlar 52
3.2. Olguların Seçimi ve Gruplandırması 53
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri 53
3.2.2. Dışlanma Kriterleri 53
3.2.3. Katılımcıların Gruplara Ayrılması 54
3.2.4. Hastalara Dair İlaç Kullanım Verileri 54
3.3. Kan Örneklerin Toplanması 55
3.4. Plazma ve Eritrosit Örneklerinden Yağ Asidi Ölçümü 55
3.4.1. Plazma Örnekleri 55
3.4.2. Eritrosit Örnekleri 56
3.4.3. GC-MS Analiz Koşulları 56
3.5. GC-MS Verilerinin İşlenmesi 57
3.6. Yağ Asidi Türlerinin Gruplandırılması ve Omega 3 İndeksi 59
3.7. Yağ Asidi Verileriyle Desatüraz İndekslerinin Hesaplanması 59
3.8. İstatistiksel Analiz 60
4. BULGULAR 61
4.1. Eritrosit Çalışmasına Dair Bulgular 61
4.1.1. Demografik Bilgiler 61
4.1.2. Koroner Arter Hastalığı – Kontrol Grubu 63
4.1.3. Hipertansiyon – Kontrol Grubu 66
4.1.4. Kalp Yetmezliği – Kontrol Grubu 70
4.2. Plazma Çalışmasına Dair Bulgular 74
4.2.1. Demografik Bilgiler 74
4.2.2. Koroner Arter Hastalığı – Kontrol Grubu 76
4.2.3. Hipertansiyon – Kontrol Grubu 79
4.2.4. Kalp Yetmezliği – Kontrol Grubu 83

4.3. Eritrosit ve Plazma Çalışmalarına İlişkin Bulguların Birlikte Gösterimi 87

4.4. İlaçların Yağ Asitlerine Etkisine Dair Bulgular 90

5. TARTIŞMA 95

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 108

7. KAYNAKLAR 110

8. EKLER 136

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu 136

EK-2. Özgeçmiş 139

EK-3. Kompozisyondaki yağ asidi yüzdelerinin grafik olarak sunumu 140

EK-4. Regresyon analizinde anlamlı etki tespit edilmeyen yağ asitleri 149

ÖZET

Yağ Asitleri ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Farmakolojik Açıdan İncelenmesi

Yağ asitleri ve kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırmalara konu olmakla birlikte henüz tümüyle aydınlatılmış değildir. Bu çalışmanın amacı, yağ asitlerinin kalp-damar hastalıklarının fizyopatolojisindeki rolünün incelenmesi ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asidi kompozisyonuna etkisinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla; 98'i kadın, 216'sı erkek olmak üzere toplam 314 katılımcı koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kontrol gruplarına ayrıldı. Katılımcıların plazma ve eritrosit hücre zarı yağ asitleri gaz kromatografisi-kütle spektrometresi tekniği ile analiz edildi. Hastalık grupları, yağ asidi kompozisyonu açısından kontrol grubu ile ayrı ayrı kıyaslandı. Katılımcıların kullandığı ilaç bilgilerinden hareketle kardiyovasküler sistem ilaçlarının yağ asidi kompozisyonuna etkisi incelendi.

Hasta gruplarında pentadekanoik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, oleik asit düzeyleri, doymuş yağ asitleri toplamı, tekli doymamış yağ asitleri toplamı ile delta 6 ve delta 9 desatüraz aktivitelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Bunun aksine linoleik asit ve dokozahekzaenoik asit seviyeleri, çoklu doymamış yağ asitleri toplamı ve Omega 3 İndeksi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Her bir yağ asidi için hasta ve kontrol grupları arasındaki düzey farklılıklarının sabit olmadığı gözlendi. Dolayısıyla, toplam veya gruplandırılmış yağ asidi düzeyi ifadelerinin tek başına yeterli olmadığı, tüm kompozisyonun incelenmesi gerektiği görüldü. İlaçların yağ asitlerine etkisiyle ilgili analizde beta bloker, diüretik ve trombosit topaklanmasını önleyen ilaçların yağ asidi düzeylerini etkilediği tespit edildi.

Sonuç olarak yağ asidi kompozisyon değişikliklerinin koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler sistem ilaçlarının yağ asidi kompozisyonunu değiştirebileceği yorumu yapıldı.

Anahtar kelimeler: Kalp-damar hastalıkları, kardiyovasküler sistem ilaçları, yağ asidi kompozisyonu

ABSTRACT

Pharmacological Examination of the Association Between Fatty Acids and Cardiovascular Diseases

Although the relationship between fatty acids and cardiovascular diseases has been the subject of research for many years, it has not yet been fully elucidated. The aim of this study is to investigate the role of fatty acids in the physiopathology of cardiovascular diseases and the effect of drugs used in the treatment of cardiovascular diseases on the fatty acid composition.

For this purpose; a total of 314 participants, 98 women and 216 men, were divided into coronary artery disease, hypertension, heart failure and control groups. Plasma and erythrocyte cell membrane fatty acids of the participants were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry technique. The disease groups were compared separately with the control group in terms of fatty acid composition. The effect of cardiovascular drugs on fatty acid composition was analyzed based on the medication data of participants.

Pentadecanoic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, oleic acid levels, total saturated fatty acids, total monounsaturated fatty acids and delta 6 and delta 9 desaturase activities were found to be higher in the disease groups than control group. Conversely, linoleic acid and docosahexaenoic acid levels, total polyunsaturated fatty acids and Omega 3 Index were lower than the control group. It was also observed that the level differences between the patient and control groups for each fatty acid were not constant. Therefore, it was interpreted that total or grouped fatty acid level expressions alone were not sufficient and the whole composition should be examined. In the analysis of the effects of drugs on fatty acids, it was determined that beta blocker, diuretic and platelet aggregation inhibitor drugs affect fatty acid composition.

As a result, it was concluded that fatty acid composition changes were associated with coronary artery disease, hypertension and heart failure and cardiovascular drugs could change the fatty acid composition.

Keywords: Cardiovascular diseases, cardiovascular drugs, fatty acid composition

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	:	Araşidonik asit
AED	:	Atomik emisyon algılayıcısı (dedektörü)
ALA	:	α-linolenik asit
AMP	:	Adenozin monofosfat
AMPK	:	Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz
ApoC-II	:	Apolipoprotein C-II
ApoE	:	Apolipoprotein E
ATC	:	Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması (Anatomic Therapeutic Chemical Classification)
β-bloker	:	Beta-adrenerjik reseptör bloker
D5D	:	Δ-5 desatüraz
D6D	:	Δ-6 desatüraz
DGLA	:	Dihomo-γ-linolenik asit
DHA	:	Dokozahekzaenoik asit
DPA	:	Dokozapentaenoik asit
ECD	:	Elektron yakalama algılayıcısı
EDTA	:	Etilen diamin tetra asetik asit
ELSD	:	Buharlaşmalı ışık saçılım algılayıcısı
EPA	:	Eikozapentaenoik asit
FID	:	Alev iyonizasyon algılayıcısı
GC	:	Gaz kromatografisi
GC-MS	:	Gaz kromatografisi kütle spektrometresi
GLA	:	Gama-linolenik asit
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG-KoA	:	3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A
HOMA	:	Homeostaz modeli değerlendirmesi
HPLC	:	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HSL	:	Hormona duyarlı lipaz
KDH	:	Kalp-damar hastalıkları
KoA	:	Koenzim-A
LA	:	Linoleik asit
LC	:	Sıvı kromatografisi

LC-MS	:	Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LT	:	Lökotrien
MS	:	Kütle spektometresi
NADP	:	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NPD	:	Azot fosfor algılayıcısı
OA	:	Oleik asit
PA	:	Palmitik asit
PG	:	Prostaglandin
PID	:	Fotoiyonizasyon algılayıcısı
PPAR	:	Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör
SA	:	Stearik asit
SCD	:	Stearoil-KoA (Δ-9) desatüraz
SYA	:	Serbest yağ asidi
TCD	:	Termal iletkenlik algılayıcısı
Tx	:	Tromboksan
UPLC-MS	:	Ultra performanslı sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yağ asitlerinin sınıflandırılması 3
Şekil 2.2. Yağ asitlerinin adlandırılması..... 4
Şekil 2.3. GC-MS düzeneğinin şematik gösterimi ve fotoğrafı (Trace1300 ve TSQ Duo, ThermoFisher, ABD) 12
Şekil 2.4. Bazı besinlerin doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri içeriği..... 14
Şekil 2.5. Bazı balıklardaki doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri dağılımı 17
Şekil 2.6. Yağ asidi kompozisyonunun şekillenmesi ve desatürasyon enzimleri..... 21
Şekil 2.7. Yağ asitlerinden eikozanoid sentezi 40
Şekil 2.8. Kalsiyum kanal blokerlerinin yağ asidi kompozisyonuna etkisi 43
Şekil 2.9. Kalp-damar hastalıklarının tedavisinde kullanılan bazı ilaçların yağ asidi kompozisyonuna etkisi..... 46
Şekil 3.1. Yağ asidi standart karışımına ait kromatogram ve alıkonma zamanları.... 58
Şekil 3.2. Yağ asidi standart karışımının kütle spektrumu 59
Şekil 5.1. Hastalık gruplarının yağ asidi kompozisyonuna ilişkin temel bulgular 99

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Yağ asitlerinin adlandırma, sınıflandırma ve kısaltmalarına dair örnekler 5
Tablo 2.2. Yağ asidi analizinde kullanılan yöntemler ve özellikleri 10
Tablo 2.3. Bazı balık türlerinin içerdiği EPA ve DHA miktarı 18
Tablo 2.4. Hastalık fizyopatolojileri ve yağ asitleri arasındaki ilişkiye dair seçilen bazı araştırmalar 24
Tablo 2.5. Desatüraz indeksleri ve hastalıklar arasındaki ilişkiye dair bazı çalışmalar 30
Tablo 2.6. Yağ asitlerinin kalp-damar sağlığındaki etkisine ilişkin seçilen araştırma örnekleri 34
Tablo 2.7. Yağ asitlerinin kalp-damar sağlığı üzerindeki etkileri 37
Tablo 2.8. Farklı eikozanoidlerin fizyolojik etkileri 41
Tablo 3.1. Standart yağ asidi metil esterleri karışımı 51
Tablo 3.2. Katılımcı grupları 54
Tablo 3.3. Kullanılan ilaçların ATC sınıflaması 55
Tablo 4.1. Katılımcılara ait demografik bilgiler (eritrosit çalışması) 62
Tablo 4.2. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun eritrosit doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 63
Tablo 4.3. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun eritrosit tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 64
Tablo 4.4. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun eritrosit çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 65
Tablo 4.5. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun Omega 3 İndeksi açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 65
Tablo 4.6. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 66

Tablo 4.7. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun eritrosit doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 67
Tablo 4.8. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun eritrosit tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 68
Tablo 4.9. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun eritrosit çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 69
Tablo 4.10. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun Omega 3 İndeksi açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları..... 69
Tablo 4.11. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları..... 70
Tablo 4.12. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun eritrosit doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 71
Tablo 4.13. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun eritrosit tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 72
Tablo 4.14. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun eritrosit çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 73
Tablo 4.15. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun Omega 3 İndeksi açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları..... 73
Tablo 4.16. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları..... 74
Tablo 4.17. Katılımcılara ait demografik bilgiler (plazma çalışması)..... 75
Tablo 4.18. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 76
Tablo 4.19. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 77

Tablo 4.20. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 78
Tablo 4.21. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 79
Tablo 4.22. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 80
Tablo 4.23. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 81
Tablo 4.24. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 82
Tablo 4.25. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 83
Tablo 4.26. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 84
Tablo 4.27. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 85
Tablo 4.28. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 86
Tablo 4.29. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları 87
Tablo 4.30. Hastalık gruplarının kontrol grubuyla ayrı ayrı kıyaslanmasına ilişkin eritrosit ve plazma bulguları 89
Tablo 4.31. Seçilen ilaçların dokozahekzaenoik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 90

Tablo 4.32. Seçilen ilaçların Omega 3 İndeksi üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 91
Tablo 4.33. Seçilen ilaçların D6D indeksi üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 91
Tablo 4.34. Seçilen ilaçların D5D indeksi üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 92
Tablo 4.35. Seçilen ilaçların omega 3 türevi yağ asitleri toplamı üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 93
Tablo 4.36. Seçilen ilaçların eikosenoik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 93
Tablo 4.37. Seçilen ilaçların dihomo-gama-linolenik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 94
Tablo 4.38. Seçilen ilaçların nervonik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları 94

1. GİRİŞ

Yağ asitleri, vücut için enerji kaynağı olarak kullanılmalarının yanında, gen ifadesi, protein sentezi, yağ sentezi, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve metabolizma gibi süreçlerde görev almaktadır. Hücre zarının çift yağ tabakasının yapısına katılan yağ asitleri, zarın akışkanlık gibi fizikokimyasal özelliklerini etkilemekte ve hücre zarında yer alan reseptör, iyon kanalı, enzim vb. proteinlerin hareket ve işlevlerini değiştirebilmektedir (1, 2). Diğer yandan haberci moleküller ve eikozanoidlerin yapısı ve fizyolojik etkileri köken aldıkları yağ asidi türünden etkilenmektedir (3, 4). Yağ asitleri, hastalık süreçlerinde etkili olabilecek nitelikteki bu özellikleri ile pek çok bilimsel araştırmaya konu olmuştur (5). Özellikle kalp-damar hastalıkları (KDH) olmak üzere, psikiyatrik hastalıklar, kanser, inflamatuvar hastalıklar, astım, insülin direnci ve sinirsel bozukluklar (nörodejeneratif hastalıklar) gibi patolojiler, yağ asitleri ile ilişkisi bakımından incelenen hastalıklara örnek olarak verilebilir (6-11).

Yağ asitleri veya bunların türevlerinin inflamasyon, ateroskleroz, damar cevapları ve kalp ritmi üzerinde etkili olması, yağ asitlerinin KDH fizyopatolojisi ile ilişkili olduğu hipotezini ortaya çıkarmaktadır (12-15). Bu fikir uzun yıllardır araştırılmakta ve elde edilen bazı bulgularla doğrulanmaktadır (16). Bununla birlikte yağ asitleri ile KDH arasındaki ilişki tümüyle aydınlatılmamış olup, çalışma konusu güncelliğini korumaktadır. Konu ile ilgili mevcut çalışmalarda genellikle yağ asitleri ayrı ayrı ölçülmemiş, bu nedenle kompozisyon değişiklikleri değil toplam yağ asidi düzey değişiklikleri izlenebilmiştir. Dolayısıyla bu tür çalışmalarda, farklı yağ asidi düzeylerinde zıt yönlü değişiklikler meydana gelse bile mutlak değeri daha büyük olan düzey değişikliği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Nitekim tüm yağ asidi kompozisyonunun analiz edildiği çalışmalarda zıt yönlü değişiklikler saptanmıştır (17-19). Bu nedenle yağ asitlerinin KDH fizyopatolojisindeki rolünün, tüm yağ asidi kompozisyonunu analiz etmek üzere tasarlanan araştırmalarla daha ayrıntılı incelenmesi önem arz etmektedir. İlave olarak besin tüketimi, yaşam tarzı ve genetik havuz gibi toplumsal farklılıklar, yağ asidi kompozisyonunda değişiklikler meydana getirebileceği için farklı toplumlarda yapılacak çalışmalar bu yönüyle özgünlük taşıyacaktır (20-22).

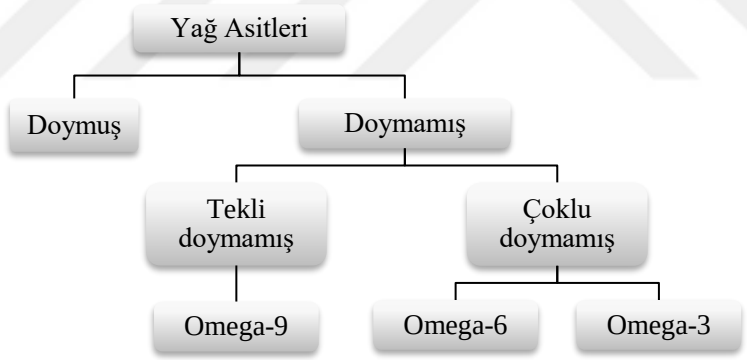
Yağ asitlerinin KDH ile ilişkili olduğu yönündeki kanıtlardan hareketle, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asitlerine etkisinin de incelenmesi gerektiği söylenebilir. Öyle ki; KDH'nin tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asitlerini etkileyebileceğine, hatta bu ilaçların bazı etkilerini yağ asidi kompozisyonunu değiştirerek gösterebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (18, 23-25). Ancak çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle bu konuda yapılacak yeni araştırmalar hastalık tedavi ve takip süreçleri için değerli bilgiler sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasının hareket noktasını yukarıda açıklanan gerekçeler oluşturmuş ve KDH fizyopatolojisinde yağ asitlerinin rolünün, tedavide kullanılan ilaçlar da dikkate alınarak farmakolojik bakış açısıyla irdelenmesi amaçlanmıştır. Toplam yağ asidinden öte her bir yağ asidinin ayrı ayrı analiz edilmesi hedeflenmiştir. Araştırmanın hedeflerinden biri de KDH tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asidi kompozisyonunu etkileyip etkilemediğinin incelenmesiyle farmakolojik tedavi yaklaşımlarında faydalanılmak üzere bilgi sağlanması olarak belirlenmiştir. Ayrıca tez konusu ile ilgili ülkemiz toplumuna dair literatür verisi çok sınırlı olduğu için toplumumuz özelinde bilgi sağlanması da hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

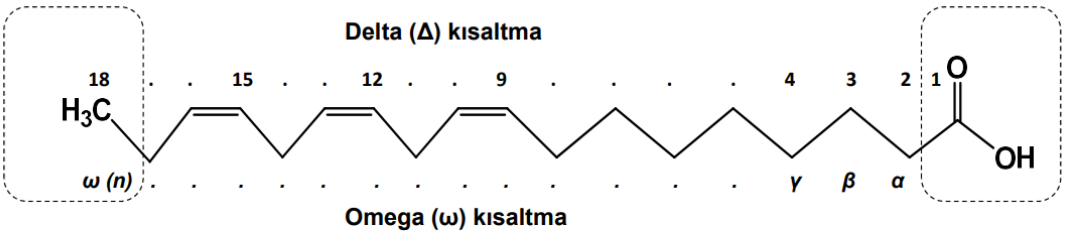
2.1. Yağ Asitlerinin Yapısı, Adlandırılması ve Sınıflandırılması

Yağ asitleri, trigliseritler ve fosfolipitler gibi kompleks yağların yapısına katılan, bir ucunda metil diğer ucunda karboksil grubu taşıyan ve bu ikisinin arasındaki hidrokarbon zincir uzunluğu değişen asit yapısında moleküllerdir (26). Bu moleküller yapılarındaki karbon sayısı, çift (doymamış) bağ sayısı ve bu bağların konumuna göre sınıflandırılmaktadır. Memelilerde bulunan yağ asitlerinin zincir uzunluğu 12-24 karbon ve çift bağ sayısı 0-6 arasında değişebilmektedir, ancak 14'ten az ve 22'den fazla karbon içeren yağ asitlerinin miktarı çok düşüktür (2). Yağ asitleri karbon sayısına göre kısa (C2-4), orta (C6-10), uzun (C12-20) ve çok uzun zincirli (C>22); çift bağ sayılarına göre ise doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.1) (27, 28). Doymamış yağ asitleri; aralarında çift bağ bulunan karbonların hidrojenleri aynı tarafta ise "cis", zıt tarafta ise "trans" yağ asitleri olarak adlandırılmaktadır (29).



Şekil 2.1. Yağ asitlerinin sınıflandırılması

Yağ asitleri, sistematik adlandırmayla veya özel ad kullanılarak tanımlanabilmektedir. Örneğin; sistematik olarak "9,12,15-oktadekatrienoik asit" şeklinde adlandırılan 18 karbonlu yağ asidinin özel adı α-linolenik asit (ALA)'tir. Öte yandan yağ asitleri, şematik bir formül olarak kısaltılarak da ifade edilebilir. Omega (ω) ve delta (Δ) simgeleri kullanılan bu kısaltmalarda yapıdaki karbon atomu sayısı, doymamış bağ sayısı ve doymamış bağların konumu belirtilir (Şekil 2.2).



Sistematik adlandırma	all cis-9,12,15-oktadekatrienoik asit
Özel adı	α-linolenik asit
Delta (Δ) kısaltma	18:3 $\Delta^{9,12,15}$
Omega (ω) kısaltma	18:3n-3

Şekil 2.2. Yağ asitlerinin adlandırılması

Omega düzeninde numaralandırma karboksil ucundan metil ucuna doğru ilerler ve karboksil grubu bağlı olan karbon birinci karbon olarak numaralandırılır. İkinci karbon α, üçüncüsü β, dördüncüsü γ ve terminal metil grubundaki karbon ise zincir uzunluğundan bağımsız olarak ω veya n şeklinde adlandırılır. Bu adlandırmada çift bağın konumu omega ucuna göre belirtilir ve sadece ilk doymamış bağın yeri ifade edilir. Örneğin üç doymamış bağ (iki nokta işaretinden sonraki rakam, doymamış bağ sayısını gösterir) içeren ALA'nın omega karbonuna en yakın çift bağı üçüncü karbondan başladığı için 18:3 ω–3 veya 18:3 n–3 olarak kısaltılır. Delta düzeninde karboksil grubu bulunan karbon birinci karbondur ve numaralandırma metil grubuna doğru artarak devam eder. Çift bağların konumu birinci karbona göre belirtilir. On sekiz karbon atomuna sahip, 9 ile 10., 12 ile 13. ve 15 ile 16. karbon atomları arasında çift bağ bulunan ALA, delta (Δ) sistemine göre 18:3 $\Delta^{9,12,15}$ şeklinde gösterilir (30). Yağ asitlerinin sistematik adlandırmaları, yaygın adları ve kısaltma formüllerine dair örnekler Tablo 2.1'de sunulmuştur.

Tablo 2.1. Yağ asitlerinin adlandırma, sınıflandırma ve kısaltmalarına dair örnekler (29, 31, 32)

Türü	Yaygın ad	Sistematik ad	Delta kısaltma	Omega kısaltma
Doymuş	Bütirik asit	bütanoik asit	4:0	4:0
	Kaproik asit	heksanoik asit	6:0	6:0
	Kaprilik asit	oktanoik asit	8:0	8:0
	Kaprik asit	dekanoik asit	10:0	10:0
	Laurik asit	dodekanoik asit	12:0	12:0
	Tridekanoik asit	tridekanoik asit	13:0	13:0
	Miristik asit	tetradekenoik asit	14:0	14:0
	Pentadekanoik asit	pentadekanoik asit	15:0	15:0
	Palmitik asit	hekzadekanoik asit	16:0	16:0
	Stearik asit	oktadekanoik asit	18:0	18:0
	Arasidik asit	eikozanoik asit	20:0	20:0
	Behenik asit	dokozanoik asit	22:0	22:0
	Lignoserik asit	tetrakozanoik asit	24:0	24:0

Tablo 2.1. Yağ asitlerinin adlandırma, sınıflandırma ve kısaltmalarına dair örnekler (29, 31, 32) (devam)

Türü	Yaygın ad	Sistematik ad	Delta kısaltma	Omega kısaltma
Tekli Doymamış	Palmitoleik asit	9–hekzadekenoik asit	16:1 Δ^{9}	16:1 n–7
	Oleik asit	cis–9–oktadekenoik asit	18:1 Δ^{9}	18:1 n–9
	Elaidik asit	trans–9–oktadekenoik asit	18:1 Δ^{9}	18:1 n–9
	Petroselinik asit	6-oktadekenoik asit	18:1 Δ^{6}	18:1 n-12
	Vaksenik asit	trans-11-oktadekenoik asit	18:1 Δ^{11}	18:1 n-7
	Eikosenoik asit	9-eikozenoik asit	20:1 Δ^{9}	20:1 n-11
	Erusik asit	cis–13–dokozenoik asit	22:1 Δ^{13}	22:1 n–9
	Nervonik asit	cis–15–tetrakozenoik asit	24:1 Δ^{15}	24:1 n–9
Çoklu Doymamış	Hekzadekatrienoik asit	tüm cis 7,10,13-hekzadekatrienoik asit	16:3 $\Delta^{7,10,13}$	16:3 n-3
	Linoleik asit	tüm cis–9,12–oktadekadienoik asit	18:2 $\Delta^{9,12}$	18:2 n–6
	Linoelaidik asit	tüm trans–9,12–oktadekadienoik asit	18:2 $\Delta^{9,12}$	18:2 n–6
	α–Linolenik asit	tüm cis–9,12,15–oktadekatrienoik asit	18:3 $\Delta^{9,12,15}$	18:3 n–3

Tablo 2.1. Yağ asitlerinin adlandırma, sınıflandırma ve kısaltmalarına dair örnekler (29, 31, 32) (devam)

Türü	Yaygın ad	Sistematik ad	Delta kısaltma	Omega kısaltma
Çoklu Doymamış	γ–Linolenik asit	tüm cis–6,9,12–oktadekatrienoik asit	18:3 $\Delta^{6,9,12}$	18:3 n–6
	Stearidonik asit	tüm cis–3,6,9,12–oktadekatetraenoik asit	18:4 $\Delta^{3,6,9,12}$	18:4 n–3
	Eikozadienoik asit	tüm cis -11,14–eikozadienoik asit	20:2 $\Delta^{11,14}$	20:2 n–6
	Eikozatrienoik asit	tüm cis -11,14,17–eikozatrienoik asit	20:3 $\Delta^{11,14,17}$	20:3 n–3
	Dihomogamalinolenik asit	tüm cis–8,11,14–eikozatrienoik asit	20:3 $\Delta^{8,11,14}$	20:3 n–6
	Mead asit	tüm cis -5,8,11–eikozatrienoik asit	20:3 $\Delta^{5,8,11}$	20:3 n–9
	Araşidonik asit	tüm cis–5,8,11,14–eikozatetraenoik asit	20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$	20:4 n–6
	Eikozatetraenoik asit	tüm cis–8,11,14,17–eikozatetraenoik asit	20:4 $\Delta^{8,11,14,17}$	20:4 n–3
	Eikozapentaenoik asit	tüm cis–5,8,11,14,17–eikozapentaenoik asit	20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$	20:5 n–3
	Dokozadienoik asit	tüm cis–13,16–dokozadienoik asit	22:2 $\Delta^{13,16}$	22:2 n–6
	Adrenik asit	tüm cis–7,10,13,16–dokozatetraenoik asit	22:4 $\Delta^{7,10,13,16}$	22:4 n–6

Tablo 2.1. Yağ asitlerinin adlandırma, sınıflandırma ve kısaltmalarına dair örnekler (29, 31, 32) (devam)

Türü	Yaygın ad	Sistematik ad	Delta kısaltma	Omega kısaltma
Çoklu Doymamış	Dokozapentaenoik asit	tüm cis–7,10,13,16,19–dokozapentaenoik asit	22:5 $\Delta^{7,10,13,16,19}$	22:5 n–3
	Dokozahekzaenoik asit	tüm cis–4,7,10,13,16,19–dokozahekzaenoik asit	22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$	22:6 n–3
	Tetrakozapentaenoik asit (n-3)	tüm cis–9,12,15,18,21–tetrakozapentaenoik asit	24:5 $\Delta^{9,12,15,18,21}$	24:5 n-3
	Tetrakozatetraenoik asit	tüm cis–9,12,15,18–tetrakozatetraenoik asit	24:4 $\Delta^{9,12,15,18}$	24:4 n-6
	Tetrakozapentaenoik asit (n-6)	tüm cis–6,9,12,15,18– tetrakozapentaenoik asit	24:5 $\Delta^{6,9,12,15,18}$	24:5 n-6

2.2. Yağ Asitlerinin Tespit Edilmesi ve GC-MS Tekniği

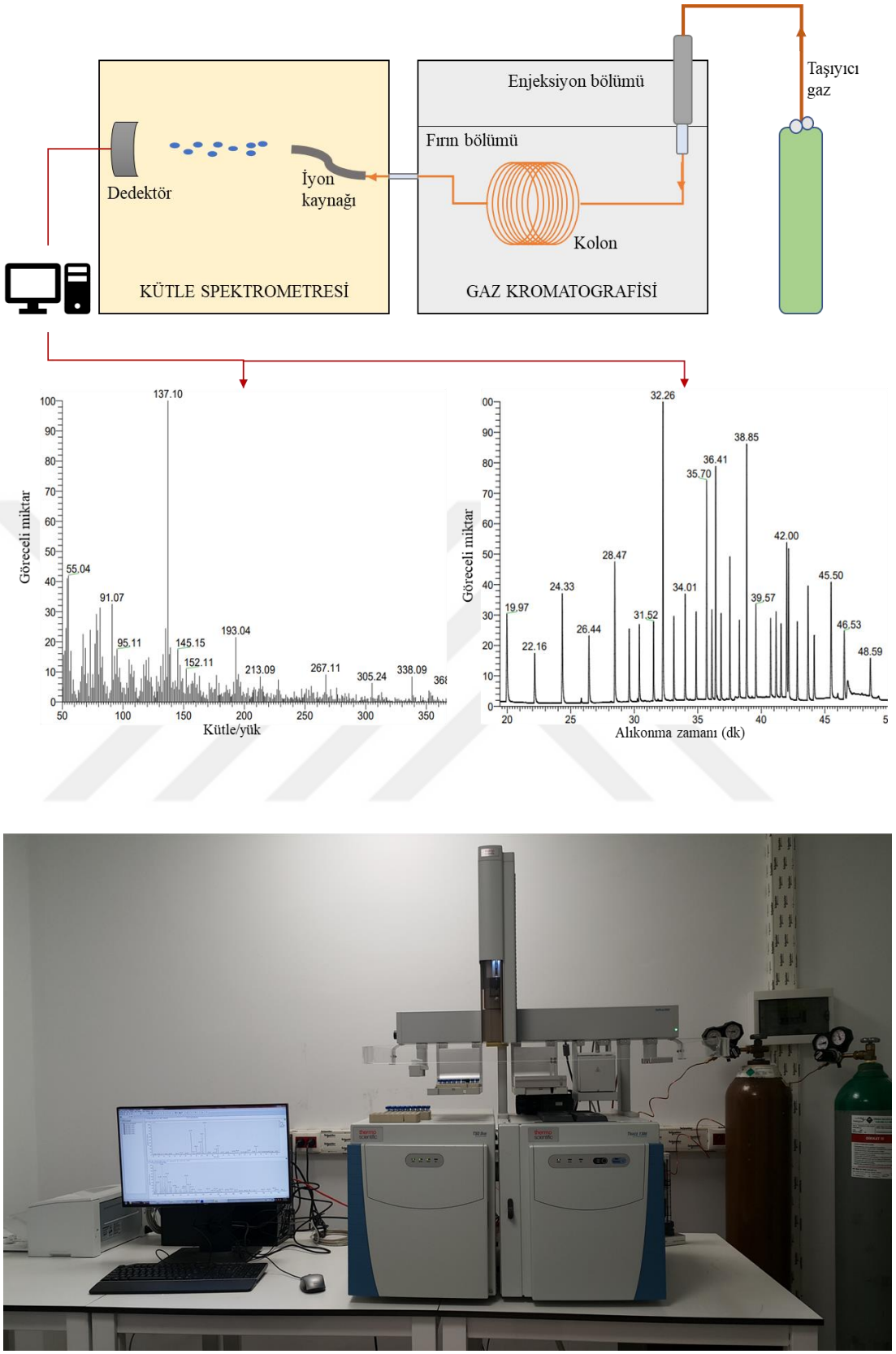
Yağ asitlerinin analiz edilmesinde; kolorimetrik yöntem, titrasyon yöntemi, gaz kromatografisi (GC), sıvı kromatografisi (LC), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS) ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) gibi farklı teknikler kullanılmaktadır (33-35). Araştırmada kullanılacak yöntem; veri kapsamı, maliyet, hız, seçicilik, tekrar edilebilirlik, güvenilirlik, gerekli laboratuvar şartları ve uygulama kolaylığı gibi koşulların önceliğine göre belirlenmektedir (Tablo 2.2). Özgüllük ve seçicilikleri düşük olan kolorimetri ve titrasyon esasına dayalı eski yöntemler daha üstün tekniklerin geliştirilmiş olması nedeniyle tercih edilmemektedir (36). Yine NIRS ve NMR, yüksek maliyet, düşük hassasiyet ve hata payı yüksekliği gibi zayıf yönleri sebebiyle yağ asidi analizinde sık tercih edilen yöntemler değildir (35). Günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntemler GC ve HPLC teknikleridir. Bununla birlikte GC; yüksek verimlilik, yüksek seçicilik, görece düşük analiz süresi ve düşük numune hacmi gereksinimi gibi üstünlüklerinden dolayı genellikle ilk tercih olarak seçilmektedir (37). Kromatografi temelli yöntemlerden olan GC ve HPLC ile yağ asidi analiz işlemi, numunenin ayrıştırılması ve ayrılan yapıların tespit edilmesi şeklinde iki basamağı barındırmaktadır. Tespit etme işlemi düzenekte yer alan algılayıcı (dedektör) tarafından gerçekleştirilmektedir. Dolayısıyla algılayıcının yeteneği, elde edilecek veri kapsamı için belirleyici niteliktedir. Analiz yöntemlerinde; termal iletkenlik algılayıcısı (TCD), alev iyonizasyon algılayıcısı (FID), azot fosfor algılayıcısı (NPD), elektron yakalama algılayıcısı (ECD), atomik emisyon algılayıcısı (AED), fotoiyonizasyon algılayıcısı (PID) ve kütle algılayıcısı gibi farklı algılayıcı türleri kullanılmaktadır. Yağ asidi analizinde genellikle ilk tercih olarak seçilen GC düzeneğinde, FID veya MS algılayıcıları kullanılmaktadır. Bu iki algılayıcı arasından ise pik çözünürlüğü, analiz süresi ve karmaşık numuneleri ayırma kapasitesi gibi kabiliyetleri daha yüksek olan MS öne çıkmaktadır (35).

Tablo 2.2. Yağ asidi analizinde kullanılan yöntemler ve özellikleri (33, 35, 38)

Teknik	Algılayıcı (Dedektör)	Güçlü Yönleri	Zayıf Yönleri
GC (35)	FID	Doğruluk ve hassasiyeti yüksektir	Yağ asitlerinin metil esterlerine türevlendirilmesi gereklidir
		Analiz hızı yüksektir	
		Düşük numune hacmi	
	MS	GC-MS'in kalitatif ve kantitatif ölçüm potansiyeli GC-FID'den yüksektir	Yağ asitlerinin metil esterlerine türevlendirilmesi gereklidir
		Çözünürlüğü ve analiz hızı yüksektir	
		Karmaşık bileşenler ayrıştırılarak tanımlanabilir	
LC / HPLC (35)	UV/Vis	Bilinen örneklerin kantitatif tespiti mümkündür	Kolon öncesi aşama uzundur
		Eşzamanlı ölçüm olanağı mevcuttur	Numune kromofor grup içermelidir
	MS	Türevlendirmeye ihtiyaç yoktur	Maliyet GC-MS'den önemli ölçüde yüksektir
		LC-MS ile GC-MS'den daha fazla sayıda kimyasal türün analizi mümkündür	
NIRS (35)		Numune yapısı parçalanmaz	Hassasiyeti düşüktür
		Verimi yüksek ve işletme maliyeti düşüktür	Numune hacminin fazla olması gereklidir
		Analiz hızı yüksektir	Model kitaplığının kurulması gereklidir
		Çok bileşenli numunenin kalitatif ve kantitatif analizi gerçekleştirilebilir	Modelleme genel değildir ve maliyeti yüksektir
NMR (35)		Numune yapısı parçalanmaz	Hassasiyeti düşüktür
		Uygulama alanı geniştir	Kantitatif analizde hata payı yüksektir
		Ayrıntılı moleküler bilgi elde edilebilir	
İnce tabaka kromatografisi (38)		Düşük maliyet	Genellikle kalitatif analiz
			Bileşenleri ayırma gücü düşük
Titrasyon metodu (33)		Düşük kurulum maliyeti	Yüksek miktarda numune ve çözücü gereksinimi
			Sadece toplam yağ asidi tespiti yapılabilmesi

GC: gaz kromatografisi; HPLC: yüksek performanslı sıvı kromatografisi; FID: alev iyonizasyon algılayıcısı; LC: sıvı kromatografisi; MS: kütle spektrometresi; NIRS: yakın kızılötesi spektroskopi; NMR: nükleer manyetik rezonans; UV/Vis: ultraviyole/görünür ışık bölgesi

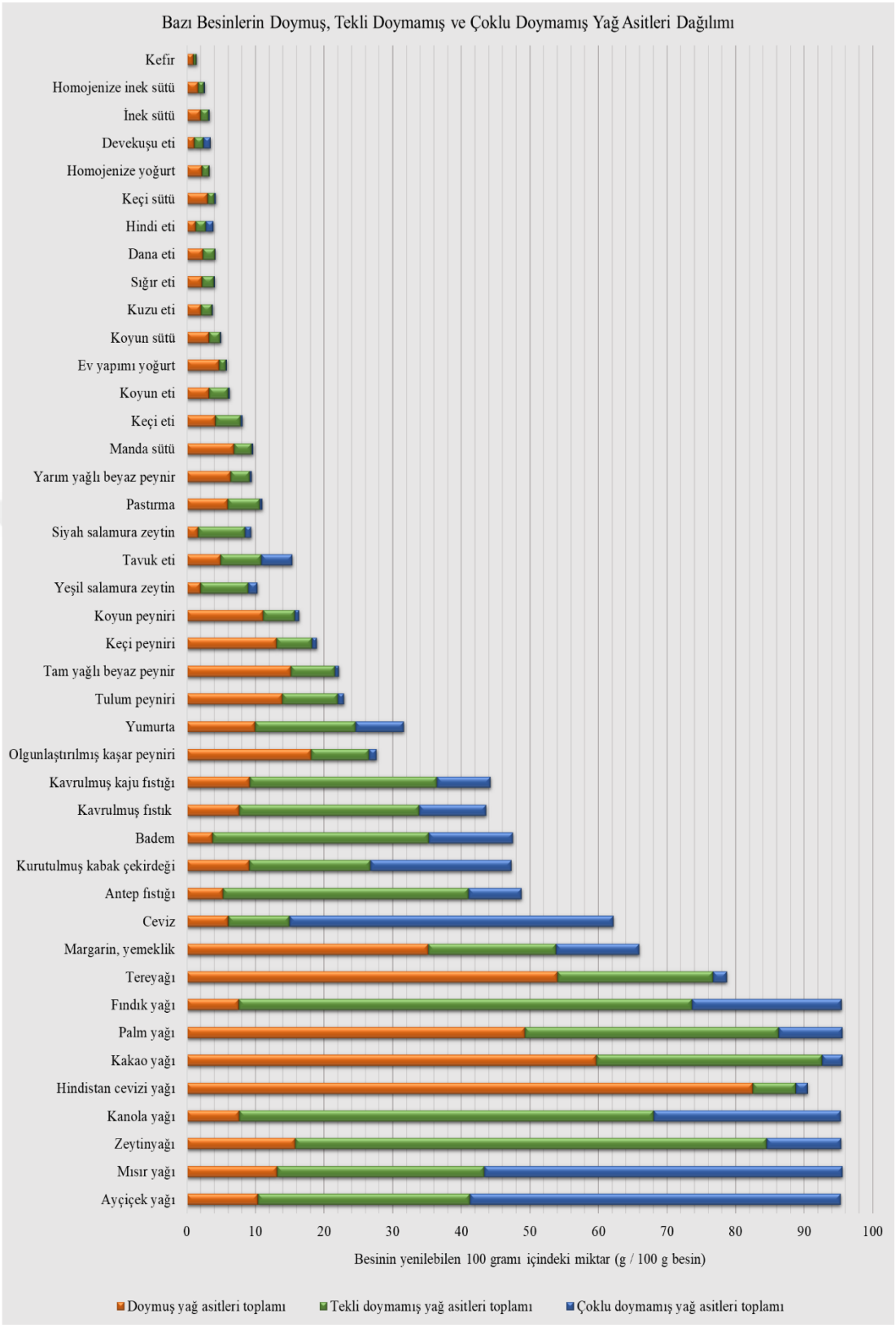
İki analitik teknik olan GC ve MS'nin birlikte kullanıldığı GC-MS düzeneği, güçlü bir analitik ölçüm yöntemidir (Şekil 2.3) (39). Bu düzenekte, gaz fazında bulunan veya gaz haline getirilebilen örneklerin GC ile kromatografik olarak ayrıştırılması ve MS ile yapıların tespit edilmesiyle, kromatogram ve spektrum verisi elde edilir (40). Sistemin ilk elemanı olan GC'de genellikle kapiler olmak üzere kapiler veya dolgu kolonlar kullanılmaktadır. Dolgu kolonların içi, üzeri sabit fazla kaplanmış olan dolgu malzemesi ile doldurulmuş, kapiler kolonlarda ise kolon duvarı çeşitli teknikler kullanılarak sabit faz ile kaplanmıştır. Düzenekteki GC kolonu, sıcaklığı programlanabilen ve işlem süresince düzenli olarak değiştirilen fırının içinde yer almaktadır. Numune GC'ye enjekte edilip yüksek ısıyla gaz haline getirildikten sonra hareketli faz (tepkimeye girmeyen taşıyıcı gaz) ile kolon boyunca sürüklenir ve bileşenlerin sabit faza tutunma kuvvetlerine göre ayrışmaları sağlanır (41). Alıkonma zamanı daha kısa olan molekül kolonu daha erken terk eder ve kolonun sonundaki algılayıcı tarafından analiz edilir. Yağ asitlerinin GC ile analizinde algılayıcı olarak FID veya MS yer almakta olup MS yaygın olarak kullanılmaktadır. Algılayıcı olarak MS kullanılan GC-MS yönteminde, kromatografi kolonunu terk eden numune MS'de iyon kaynağı tarafından iyonlaştırılarak parçalara ayrılır. Ardından iyonlar, elektrik alan ile kütle belirleyici (analizör)'ye yönlendirilir ve kütle belirleyicisi, iyonları kütle/yük oranlarına göre ayırır. Daha sonra iyonlar toplayıcı bir elektrot üzerine düşerek elektron çoğaltıcı algılayıcıya geçer, iyon akımı oluşur ve bu akım sayısal ileti şeklinde veri işlemcisine aktarılır (42).



Şekil 2.3. GC-MS düzeneğinin şematik gösterimi ve fotoğrafı (Trace1300 ve TSQ Duo, ThermoFisher, ABD)

2.3. Yağ Asitlerinin Besinlerle Alınması ve Vücutta Sentezi

Yağ asitleri vücuda besinlerle alınır, bununla birlikte bazı yağ asitleri vücutta öncü maddelerden de sentezlenebilir (43). Diyetle alınan yağların ana bileşeni olan trigliseritler, bir gliserol molekülüne üç yağ asidinin esterleşerek bağlanmasıyla meydana gelmiş yağ yapılarıdır (26). Dolayısıyla yağ asitleri temel olarak, bu trigliserit molekülleri içerisinde vücuda alınmış olur. Farklı besinlerin yağ içeriği ve yapılarında bulunan yağ asidi türü değişkenlik göstermektedir. Örneğin; doymuş yağ asitleri daha çok et ve süt ürünleriyle vücuda alınırken, tekli doymamış yağ asitleri bazı meyve yağları ve bitkisel yağlarla, çoklu doymamış yağ asitleri bitkisel yağ, tohum ve balık ürünleriyle alınmaktadır (Şekil 2.4) (44-47). Diyetle alınan yağ asidi türü işleme, depolama ve pişirme yöntemlerinden etkilenmektedir (48, 49). Beslenme alışkanlıkları, vücuda alınan yağ asidi türünü ve oluşan yağ asidi kompozisyonunu değiştirmektedir. Elorinne vd., hayvansal ürün tüketmeyen (vegan) ve tüketenlerin normal diyetlerinin yağ asidi içeriğini ve serum örneklerinin yağ asidi kompozisyonunu incelemiştir. Araştırmacılar, iki grup arasında hem tüketim hem de serum kompozisyonu açısından anlamlı farklılıklar olduğunu gözlemiştir (20). Dini yaşayış tarzının da beslenme alışkanlıklarını, dolayısıyla yağ asidi kompozisyonunu etkileyebileceğini gösteren bulgular mevcuttur. Ortodoks Hristiyanların bir yıl süreyle takip edildiği bir çalışmada 15, 40 ve 48 günlük periyotlardan oluşan üç ana oruç döneminde oruç tutan ve tutmayan katılımcılar, diyet içerikleri ve kan biyokimyasal parametreleri açısından kıyaslanmıştır. Çalışma sonuçları, oruç tutan ve tutmayanların diyetlerinin yağ asidi kompozisyonu bakımından farklı olduğunu göstermiştir (22). Benzer bir çalışmada, Müslüman atletlerin diyetleri ve kan örnekleri 30 günlük Ramazan orucu döneminde incelenmiştir. Elde edilen bulgular, oruç döneminde tüketilen diyetteki yağ asidi türünün ve kan yağ kompozisyonunun değiştiği yönündedir (21). Bu bağlamda literatür bilgisi, besinlerle alınan yağ asidi türünün yaşam tarzı, kültür, coğrafya ve iklim gibi değişkenlerin etkisiyle toplumdan topluma farklılık göstereceğini işaret etmektedir (20-22, 50, 51).



Şekil 2.4. Bazı besinlerin doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri içeriği

Sağlıklı kişilerde diyetle alınan yağ asitlerinin çoğu, sindirim ve emilimleri verimli bir şekilde gerçekleştikten sonra kan dolaşımına geçer (52). Normal bir diyetle alınan yağ, esas olarak trigliserit ve düşük miktarda fosfolipit ve kolesterol içermektedir (44). Trigliseritlerin emiliminin gerçekleşmesi için yağ asitleri ve monoaçil gliserole hidroliz edilmeleri gerekir. Hidroliz işleminde lingual lipaz, gastrik lipaz ve pankreatik lipaz görev almaktadır (53). Kolesterol esterleri, pankreatik kolesterol esterazın etkisiyle yağ asidi ve serbest kolesterole parçalanır. Fosfolipitler, ikinci karbondaki yağ asidinin fosfolipaz A_2 tarafından ve birinci karbondaki yağ asidinin lizofosfolipaz tarafından koparılmasıyla yağ asitleri ve gliserilfosforile parçalanır (29). Açığa çıkan yağsı yapılar safra tuzları ve yağda çözünen vitaminlerle birlikte yağ seven (lipofilik) kısmı iç tarafta, su seven (hidrofilik) kısmı dış tarafta olan karma miseller haline getirilir ve esas olarak orta bağırsaktan emilimi gerçekleşir (43). Bağırsak mukoza hücrelerine alınan sindirim ürünleri kullanılarak, bu hücrelerde tekrar trigliseritler, kolesterol esterleri ve fosfolipitler sentezlenir (44). Bunun için, açil-Koenzim-A (KoA) sentetaz enzimi tarafından yağ asitlerine KoA'a bağlanır. Aktifleşen yağ asitleri açil transferazlar ile monoaçilgliserol, serbest kolesterol ve lizofosfolipitlere bağlanarak trigliseritler, kolesterol esterleri ve fosfolipitler yeniden sentezlenmiş olur (29).

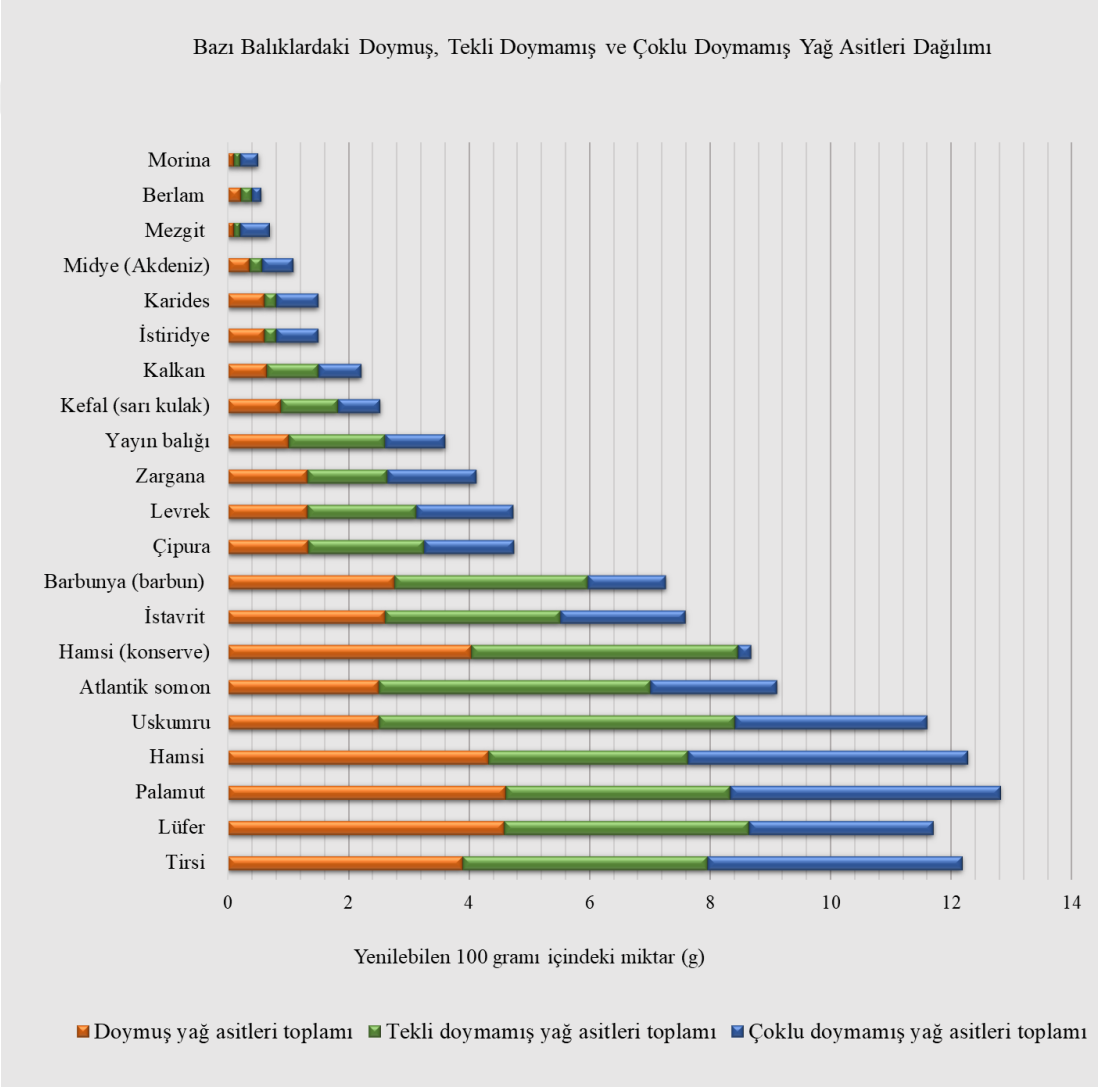
Yağ asitlerinin yağ seven yapıları kan dolaşımında serbest halde bulunmalarına engel teşkil eder. Bu nedenle kan dolaşımında, kompleks yağların (trigliseritler, fosfolipitler, kolesterol esterleri gibi) bileşeni halinde lipoproteinlerin yapısına katılarak ya da esterleşmeden albumine bağlı olarak taşınırlar. Lipoprotein yapısına katılmadan veya albümine bağlanmadan dolaşımda bulunan "bağlanmamış serbest yağ asitleri" de vardır, ancak bunlar eser miktardadır (54). Kısa ve orta zincirli yağ asitleri esterleştirilmeden kana geçer ve albümine kovalent olmayan şekilde bağlanarak serbest yağ asidi (SYA) olarak dolaşıma katılır (55). Bağırsak mukoza hücrelerinde yeniden sentezlenen trigliserit ve kolesterol esterleri yağ seven yapıda olduğundan bu bileşikleri içeren yağ damlacıkları, kana salınmadan önce etraflarında ince bir tabaka halinde fosfolipitler, serbest kolesterol ve bir apolipoprotein olan apoB-48 tarafından sarılır (44). Şilomikron denilen bu yapılar önce lenf dolaşımına salınır, oradan da genel dolaşıma dahil olur. Dolaşıma katıldıktan sonra yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'lerden şilomikronlara apolipoprotein C-II (apoC-II) ve apolipoprotein E (apoE) aktarımı yapılır ve olgunlaşmış şilomikronlar meydana gelir (56). ApoC-II,

lipoprotein lipazın aktif hale getirilmesini, apoE ise hepatositlerin yüzeyindeki reseptörler tarafından tanınarak şilomikronların endositozla hücre içine alınıp sindirilmesini sağlar (29). Şilomikronlardaki trigliseritler çevresel (periferik) doku endotel kılcal damarlarındaki lipoprotein lipaz aracılığıyla yağ asitleri ve gliserole parçalanır. Açığa çıkan yağ asitleri yağ dokusunda tekrar trigliseritlere dönüştürülerek depolanır, kas dokusunda ise yakılarak enerji üretmek için kullanılır (43).

Esansiyel olmayan yağ asitleri vücutta glikoz gibi öncül moleküllerden veya diğer yağ asitlerinden sentezlenebilirken, esansiyel yağ asitleri vücutta sentezlenemediği için diyetle alınması zorunludur (30). Vücutta sentezlenebilen yağ asitlerinin öncül maddelerden sentezi esas olarak karaciğerde olmak üzere, yağ dokusunda, daha az miktarda kas dokusunda ve laktasyon süresince meme bezlerinde gerçekleşir (57). Doymuş yağ asitleri, yağ asidi sentaz tarafından bir açil zincirine art arda iki karbon ilavesiyle sentezlenir (29). Bu yolağın son ürünü ve insan vücudundaki yağ asitlerinin %20-30'u olan palmitik asit (PA), yağısına çift bağ eklenmesi (desatürasyon) ve/veya zincir uzatılması (elongasyon) ile başka yağ asitlerine dönüştürülebilir (58). Desatürazlar olarak bilinen enzimler, doymuş yağ asidi yapısına bir çift bağ ekleyerek tekli doymamış yağ asitlerinin sentezini kataliz eder (59). Tekli doymamış yağ asidi yapısına çift bağ eklenmesiyle çoklu doymamış yağ asitleri üretilir. Tüm çekirdekli hücre taşıyanlar (ökaryotlar) ve bazı bakteriler çoklu doymamış yağ asitlerini sentezleyebilir, ancak bitki ve hayvan hücrelerinde bu sentezden sorumlu olan desatürazlar arasında önemli farklılıklar vardır. Bitkilerdeki desatürazlar mevcut çift bağ ve son metil grubu arasına yeni bir çift bağ ekleyebilir. Çoklu doymamış bir yağ asidi olan linoleik asit (LA), bitkilerde oleik asit (OA)'in 12 ve 13 karbonları arasına bir çift bağ ekleyen Δ12-desatüraz tarafından sentezlenir (2). Yine çoklu doymamış bir yağ asidi olan ALA'nın sentezi LA'nın 15. ve 16. karbonları arasına bir çift bağ ekleyen Δ15-desatüraz tarafından gerçekleştirilir (2). Ancak sırasıyla n-6 ve n-3 pozisyonlarına çift bağ ekleyen Δ12 ve Δ15-desatürazlar memelilerde bulunmadığı için n-6 ve n-3 türevi yağ asitleri vücutta sentezlenemez (60).

Esansiyel yağ asidi olarak da bilinen, sırasıyla n-6 ve n-3 türevi yağ asidi ailelerinin en basit üyeleri olan LA ve ALA, memeli hücrelerinin yaşamsal işlevleri için gerekli olduğundan diyetle alınmaları zorunludur (26). Yeşil bitkiler, keten

tohumu, fındık ve soya fasulyesi gibi bazı bitkisel yağlardan elde edilen LA, eikozanoid sentezinde kullanılan araşidonik asit (AA)'in öncülüdür. Çoklu doymamış n-6 türevi bir yağ asidi olan AA, LA'dan sentezlenebilir veya doğrudan diyetle alınabilir, bu nedenle LA'nın yokluğunda esansiyeldir (61). Omega-3 türevi esansiyel yağ asidi olan ALA'nın kaynağı bitkisel yağlar, kabuklu yemişler, tohumlar, et ve yumurta gibi yiyeceklerdir (60). Omega-3 türevi eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA)'in vücutta ALA'dan sentezi çok kısıtlı olarak gerçekleşmekle birlikte esas kaynakları diyetle alınan balık ürünleridir (Şekil 2.5, Tablo 2.3) (62, 63).



Şekil 2.5. Bazı balıklardaki doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri dağılımı

Tablo 2.3. Bazı balık türlerinin içerdiği EPA ve DHA miktarı (46, 64)

Balık türü	100 g balığın yenilebilir kısmındaki EPA+DHA miktarı (g)	1 g EPA+DHA için gereken balık ağırlığı (g)
Atlantik somon	1,28–2,15	42,5–70,9
Barbunya (barbun)	0,93	107
Berlam	0,12	862
Çipura	0,47	215
Gökkuşağı alabalığı	1,15	87
Hamsi	3,86	26
Hamsi (konserve)	0,17	575
İstavrit	1,74	58
İstiridye	0,44	227
Kalkan	0,55	183
Karides	0,32	313
Kefal (sarı kulak)	0,38	265
Levrek	0,73	138
Lüfer	2,38	42
Mezgit	0,24	417
Midye (Akdeniz)	0,39	256
Morina	0,28	357
Palamut	3,57	28
Paltus (pisi balığı)	0,47-1,18	85-213
Sardalye	1,15-2	50-87
Tarak balığı	0,2	500
Tirsi	3,48	29
Ton balığı (konserve)	0,31	323
Ton balığı (taze)	0,28–1,51	66–357
Uskumru	0,4-1,85	54-250
Yayın balığı	0,18	556
Zargana	1,21	83

2.4. Yağ Asitlerinin Fizyolojik Rolleri

Yağ asitlerinin temel işlevleri enerji kaynağı ve hücre zarı bileşeni olmalarıdır (65). Yağ asitleri, yağ dokusunda ve düşük miktarda iskelet ve kalp kasında trigliserit olarak depolanır. Trigliseritlerden yağ asitlerinin salınması, noradrenalin ve glukagon tarafından pozitif olarak düzenlenen ve insülin tarafından engellenen hormona duyarlı lipaz (HSL) tarafından kataliz edilir (29). Salınan yağ asitleri, öncelikle mitokondri ve peroksizomlarda yağ asidi β-oksidasyonu ile enerji üretimi için kullanılır ve bu

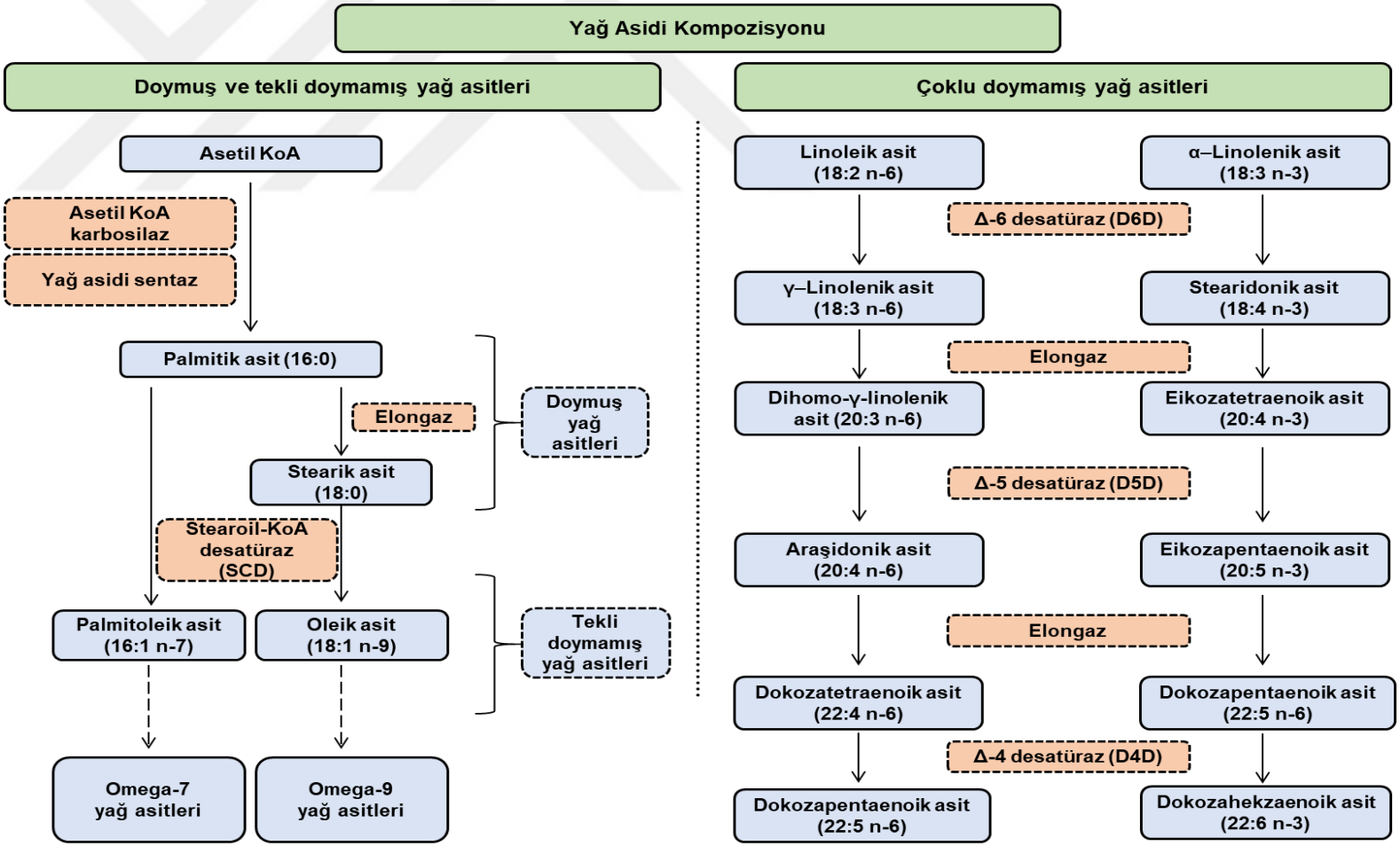
reaksiyonun hızını hücre içi yağ asidi derişimi belirler (26). Yağ asitleri, beyin dışında çoğu aerobik doku tarafından glikoza alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanılabildiği için, açlık gibi sınırlı glikoz mevcudiyetinde önem kazanır (66, 67).

Yağ asitleri, hücre zarının çift katmanlı yağ tabakasının ana bileşenleridir ve hücre zarı akışkanlığını, reseptör, enzim, iyon kanalı gibi proteinlerin hareket ve işlevlerini, dolayısıyla da hücresel işlevleri ve fizyolojik cevapları değiştirebilir (68, 69). Ayrıca, hücre zarı yağları diaçilgliserol, seramit, lizofosfolipit ve endokannabinoidler gibi hücre haberleşmesinde yer alan moleküllerin öncülleridir. Bu haberci moleküllerin yağ asidi bileşimi ve biyolojik aktiviteleri kaynak aldıkları hücre zarının yağ asidi kompozisyonundan etkilenmektedir (3, 4). Hücre zarı yağlarından salınan veya hücrelere alınan yağ asidi türü metabolik, işlevsel veya ileti ile ilgili yolaklar üzerinde önemli rollere sahip olabilir. Örneğin, doymuş yağ asitlerinden miristik asit ve PA, hücre zar proteinlerinin açilasyonu ve böylece zara tutunmalarında görev alırken (70, 71), AA, pek çok düzenleyici rolü bulunan prostaglandin (PG), tromboksan (Tx) ve lökotrien (LT) gibi eikozanoidlerin sentezinde kullanılan öncül moleküldür (59, 72). Bazı yağ asitleri, transkripsiyon faktörlerinin ifadesi (ekspresyonu) veya aktivitesini düzenleyebilir, böylelikle hücrelerin gen ifadesi ve protein üretimi üzerinde etkiye sahip olabilir (1). Bu etkiler, yağ asitlerinin yağ asidi sentezi ve oksidasyonu, lipoprotein metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyon gibi metabolik olayların düzenlemesinde rol üstlenmesine olanak sağlar (1).

Hücrelerin yağ asidi kompozisyonu, beslenmenin yanı sıra metabolizma, enzim aktiviteleri ve genetik gibi faktörlere bağlı olarak şekillenebilir (68, 69). Yağ asidi desatüraz enzimleri, yağ asitlerinin sentez ve birbirine dönüştürülmesi aşamalarında görev aldıkları için bu enzimlerin aktiviteleri, kompozisyonu değiştirebilmektedir. İnsanda yağ asitlerinin doymamış hale getirilmesinde stearoil-KoA (Δ-9) desatüraz (SCD), Δ-6 desatüraz (D6D) ve Δ-5 desatüraz (D5D) enzimleri görev almaktadır (59). Bir endoplazmik retikulum enzimi olan SCD, özellikle stearoil-KoA ve palmitoleil-KoA'dan sırasıyla oleik asit (OA) ve palmitoleik asit sentezi olmak üzere doymuş yağ asitlerinden tekli doymamış yağ asitlerinin biyosentezini hız kısıtlayıcı basamak olarak kataliz eder (73). Bu enzim, NAD(P)H, flavoprotein sitokrom B5 redüktaz ve elektron alıcı sitokrom B5 ile moleküler oksijenin kullanıldığı elektron aktarımını kataliz ederek, doymuş yağ asidinin yapısına Δ (delta)-9

konumundan bir çift bağ ekleyip tekli doymamış yağ asidi meydana getirir (74). D6D ve D5D esas olarak, fosfolipitlerle esterleşen ve hücre zarının akışkanlığının korunmasına katkıda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinde görev üstlenen; LA ve ALA'nın uzun zincirli metabolitleri olan AA ve EPA'ya dönüşümünde rol alan enzimlerdir (Şekil 2.6) (75, 76). D6D n-6 serisinde LA'nın gama-linolenik asit (GLA)'e ve n-3 serisinde ALA'nın stearidonik aside dönüşümünü sağlarken, D5D ise dihomo-γ-linolenik asit (DGLA)'in AA'ya dönüşümünü hız sınırlayıcı olarak kataliz eder (76).

İnsan vücudundaki desatüraz enzim aktivitelerinin doğrudan ölçülmesi kolay değildir. Ancak sentezlenen ürünlerin kullanılan öncül maddelere oranıyla enzim aktivitelerinin hesaplanması mümkündür. Desatüraz indeksleri olarak da adlandırılan bu hesaplamalar; SCD için [palmitoleik asit / PA veya OA / stearik asit (SA)], D6D için [GLA / LA veya DGLA / LA], D5D için [AA / DGLA] formülleriyle yapılabilmektedir (77, 78). Yağ asitlerinin fizyolojik rolleri ve desatüraz enzimlerinin yağ asidi profilini doğrudan etkilemeleri nedeniyle hastalık süreçleriyle ilgili kimi araştırmalarda desatüraz indeksleri de incelenmektedir (79, 80).



Şekil 2.6. Yağ asidi kompozisyonunun şekillenmesi ve desatürasyon enzimleri

2.5. Yağ Asitlerinin Hastalık Fizyopatolojisindeki Önemi

Yağ asitleri hücre zarının yapısına katılma, enerji kaynağı olarak kullanılma, metabolizmayı etkileme, haberci ve düzenleyici moleküllerin üretiminde kaynak teşkil etme, gen ifadesi ve protein üretimini etkileme gibi fizyolojik işlevlerinden dolayı sağlıklı olma durumunu ve hastalık riskini etkilemektedir. Bundan dolayı da yağ asitleri ile hastalıklar arasında ilişki olup olmadığı pek çok bilimsel araştırmaya konu olmuş ve bu hipotezi doğrulayan sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 2.4). Çalışmalarda genellikle yağ dokusu, eritrosit hücre zarı, plazma ve serum gibi biyolojik örnekler kullanılmıştır. Kullanılan biyolojik örneğin türü, yağ asidi kompozisyonuna dair elde edilecek verilerin hangi zaman aralığını yansıtacağına işaret etmektedir. Serum ve plazma numuneleri öğünde tüketilen diyetten etkilenen güncel yağ asidi kompozisyonunu gösterirken, eritrosit hücre zarı eritrosit ömrüne benzer şekilde birkaç aylık, yağ dokusu ise yıllarla ifade edilen sürelere dair bilgi sağlamaktadır (81, 82). Psikiyatrik hastalıklar, kanser, inflamatuvar hastalıklar, sinirsel bozukluklar ve insülin direnci yağ asitleri ile ilişkisi bakımından araştırılan hastalıklardan bazılarıdır (6-11). Bununla birlikte KDH, yağ asitleri ile ilişkisi bakımından incelenen hastalıkların başında gelmektedir (83).

Psikopatoloji ile yağ asitleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, eritrosit hücre zarı yağ asidi kompozisyonu incelenmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar şizofreninin negatif semptomları ile miristik asit, margarik asit ve nervonik asit arasında negatif; eikosenoik asit, erusik asit, GLA ve dokozadienoik asit arasında pozitif ilişki bulunduğu yönündedir (9). Diyetle tüketilen yağ asidi ile kolorektal kanser arasında ilişki bulunabileceği fikrini araştıran bir çalışmada, adipoz doku yağ asidi kompozisyonu gaz kromatografisiyle analiz edilmiş, kolerektal kanser hastalarında bazı yağ asidi (palmitoleik asit, DGLA ve dokozapentaenoik asit (DPA)) seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek, ALA seviyesinin ise düşük olduğu görülmüştür (10). Öte yandan kolorektal kanser hastalarında çoklu doymamış yağ asidi düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca yağ asidi kompozisyonundaki bu değişikliklerin diyet kaynaklı mı yoksa metabolizmadaki değişiklikler neticesinde mi meydana geldiğinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Serum yağ asitlerinin ülseratif kolit ile ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere tasarlanan bir çalışmada ülseratif kolit olgularında doymuş yağ asidi ve AA düzeyinde azalma, OA, LA, EPA ve DPA düzeyinde artış tespit edilmiş, serum yağ asidi kompozisyonunun sitokin

üretimini değiştirerek immünomodülatör etki gösterebileceği ileri sürülmüştür (84). HIV ile enfekte hastaların plazma örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada düşük GLA düzeyi, düşük CD4 hücre sayısı ve artmış hastaneye yatış/ölüm riski ile ilişkili bulunmuş ve yağ asitlerinin tedavide olumlu katkılar sağlayabileceği öne sürülmüştür (8). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının yağ asidi metabolizma bozuklukları ile birlikte görülmesinden hareketle, yağ asitlerinin biyobelirteç olma potansiyeli bulunduğunu düşünen araştırmacılar, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarının eritrosit yağ asidi kompozisyonunu incelemiştir. Çalışma sonuçları alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında PA, PLA, SA ve OA'nın azaldığını, özellikle EPA ve DHA olmak üzere çoklu doymamış yağ asidi düzeylerinin arttığını göstermiştir (19). Tüketilen yağın insülin direnci üzerinde etkisi olup olmadığını inceleyen bir çalışmada sağlıklı gönüllüler doymuş yağ asidi ve tekli doymamış yağ asidi içerikli diyet grupları olarak ikiye ayrılmış ve üç ay boyunca belirlenen diyetler uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar; doymuş yağ asidi tüketiminin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğunu, tekli doymamış yağ asidi diyeti tüketen grupta ise insülin duyarlılığında bir değişiklik meydana getirmediğini göstermiştir (85). Yağ asitlerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisini inceleyen bir araştırmada, eritrosit yağ asidi kompozisyonu, pozitron emisyon tomografisi ile ölçülen neokortikal beta-amiloid yükü sonuçlarıyla kıyaslanmıştır. Klinik öncesi fazdaki (bilişsel bozulmadan önce) değişikliklerin incelendiği bu çalışmada yüksek neokortikal beta-amiloid yük tespit edilen hastalarda DPA'nın azaldığı ve AA'nın arttığı gözlenmiştir (86).

Tablo 2.4. Hastalık fizyopatolojileri ve yağ asitleri arasındaki ilişkiye dair seçilen bazı araştırmalar

Yazar	İncelenen Hastalık/Durum	Tespit Edilen İlişki
Maciejewska vd., 2018 (19)	Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı	PA, palmitoleik asit, SA ve OA'da azalma, özellikle EPA ve DHA olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinde artış gerçekleşmiştir.
Goozee vd., 2017 (86)	Alzheimer	Yüksek neokortikal beta-amiloid yük tespit edilen hastalarda artmış AA ve azalmış DPA profili gözlenmiştir.
Scheltens vd., 2012 (87)	Alzheimer	EPA ve DHA uygulamasıyla Nöropsikolojik Test Baterisi (Neuropsychological Test Battery; NTB) Z skorunda ve elektroensefalografi (EEG) verilerinde nöronal iletişimde artış sağlanmıştır.
Shinto vd., 2014 (88)	Alzheimer	LA, EPA ve DHA kombinasyonunun 12 ay boyunca kullanımı bilişsel ve fonksiyonel düşüşü yavaşlatmıştır.
Cole ve Frautschy, 2006 (89)	Alzheimer	Transgenik sıçan modelinde DHA takviyesinin amiloid plak birikimi ve oksidatif hasarı önemli ölçüde azalttığı, sinaptik patolojileri düzelttiği ve bilişsel işlevi geliştirdiği görülmüştür.
Khaddaj-Mallat ve Rousseau, 2015 (90)	Astım	EPA metabolitleri, solunum yolu aşırı duyarlılığının modellendiği kobay trakeasında bronko-konstrüktif ajanlara kasılma tepkilerini normalleştirmiştir.
Hiram vd., 2016 (91)	Astım	Sıçanlarda monokrotalin ile oluşturulan pulmoner hipertansiyon modelinde, DHA metabolitinin bronko-konstrüktif moleküllere karşı aşırı duyarlılığı engellediği, ayrıca sağ ventrikül ağırlığı ve ortalama arteriyel duvar kalınlığını azaltarak normalleştirdiği saptanmıştır.

Tablo 2.4. Hastalık fizyopatolojileri ve yağ asitleri arasındaki ilişkiye dair seçilen bazı araştırmalar (devam)

Yazar	İncelenen Hastalık/Durum	Tespit Edilen İlişki
van der Wurff vd., 2016 (92)	Bilişsel fonksiyon	Omega 3 indeksi ile bilgi işleme hızı arasında pozitif, dürtüsellik arasında zıt yönlü ilişki saptanmıştır.
Jackson vd., 2012 (93)	Bilişsel fonksiyon	Sağlıklı gençlerde EPA ve DHA takviyesi, bilişsel görevler sırasında serebral kan akışının göstergesi olan oksihemoglobin konsantrasyonları ve toplam hemoglobin seviyelerinde artış meydana getirmiştir.
Nemets vd., 2002 (94)	Bipolar bozukluk	Bipolar bozuklukta balık yağı uygulanan hastalarda Hamilton depresyon ölçeği puanında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Balık yağı alan on hastanın altısında Hamilton depresyon skorunda %50 azalma sağlanırken, plasebo alan grupta on hastadan sadece birinde bu azalma görülmüştür.
Trebble vd., 2004 (95)	Crohn hastalığı	Crohn hastalığında balık yağının antioksidan ile birlikte uygulanması sonucunda periferik kan mononükleer hücrelerinin EPA ve DHA içeriğinde artış, AA içeriğinde düşüş meydana gelmiştir. Uyarılmış periferik kan mononükleer hücreler, aktive edilmiş T hücreleri ve monositlerden interferon gama ve prostaglandin E2 üretiminde azalma gözlenmiştir.
Peet vd., 1998 (96)	Depresyon	Depresif hastalarda eritrosit hücre zarında toplam n-3 yağ asitlerinin ve özellikle DHA'nın belirgin şekilde azaldığı görülmüştür.
Lucad vd., 2009 (97)	Depresyon	EPA ve DHA verilen orta yaşlı kadınlarda psikolojik bozukluk ve depresyon semptomlarının plasebo alanlara göre daha fazla iyileştiği gözlenmiştir.

Tablo 2.4. Hastalık fizyopatolojileri ve yağ asitleri arasındaki ilişkiye dair seçilen bazı araştırmalar (devam)

Yazar	İncelenen Hastalık/Durum	Tespit Edilen İlişki
Kabagambe vd., 2016 (8)	HIV	Düşük gama-linolenik asit seviyeleri, düşük CD4 hücre sayısı ve artmış ölüm veya hastaneye yatış riski ile ilişkili bulunmuştur.
Fowler vd., 1993 (98)	İnflamasyon	Omega-3 türevi yağ asidiyle beslenen farelerde gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun baskılandığı tespit edilmiştir.
Lorenz vd., 1989 (99)	İnflamatuar bağırsak hastalığı	İltihaplı bağırsak mukozadan alınan biyopsilerin, sağlıklı mukozadan daha yüksek düzeyde AA içerdiği görülmüştür. Ayrıca balık yağı takviyesiyle n-3 türevi yağ asitlerinin plazma ve enterik mukoza fosfolipitlerine dahil edildiği, AA türevi prostanoid üretiminin azaldığı ve bağırsak tutulum ve şiddetinin orta derecede iyileştiği gözlenmiştir.
Hillier vd., 1991 (100)	İnflamatuar bağırsak hastalığı	İnflamatuar bağırsak hastalığı bulunanlara balık yağı ve zeytin yağı içerikli diyetler verilmiş, mukozal yağlardaki yağ asitlerinin uygulanan diyetler doğrultusunda değiştiği, balık yağı diyeti uygulananlarda inflamasyona neden olan eikozanoidlerin azaldığı saptanmıştır.
Vessby vd., 2001 (85)	İnsülin direnci	Doymuş yağ asidi diyeti tüketimi insülin duyarlılığında azalmaya neden olurken, tekli doymamış yağ asidi tüketiminin insülin duyarlılığında bir değişiklik meydana getirmediğini görülmüştür.

Tablo 2.4. Hastalık fizyopatolojileri ve yağ asitleri arasındaki ilişkiye dair seçilen bazı araştırmalar (devam)

Yazar	İncelenen Hastalık/Durum	Tespit Edilen İlişki
Hudert vd., 2006 (101)	Kolit	Omega-6 türevi yağ asitlerinin n-3 türevine dönüşümü yüksek düzeyde olan transgenik farelerin bağırsak dokusunda n-3 yağ asitlerinin artması sonucunda, inflamasyon çözücü biyoaktif moleküllerin ve mukus üretiminin arttığı, böylece kolite karşı koruyucu etki oluştuğu gözlenmiştir.
Wiese vd., 2016 (84)	Kolit	Ülseratif kolitli hastalarda doymuş yağ asidi ve AA'da azalma; OA, LA, EPA ve DPA'da artış görülmüştür.
Chapkin vd., 2007 (102)	Kolorektal kanser-inflamasyon	Kendiliğinden kolit gelişen interlökin-10 nakavt farelerde n-3 türevi yağ asidi uygulamasının, kolon kanseri nedenlerinden olan kolonik inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur.
Cottet vd., 2015 (10)	Kolorektal kanser	Kolorektal kanser hastalarında palmitoleik asit, DGLA ve DPA düzeylerinde artış; ALA düzeyinde düşüş tespit edilmiş, doymamış yağ asidi oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.
Kim vd., 2016 (9)	Şizofreni	Şizofreninin özellikle negatif semptomarı ile; miristik asit, margarik asit ve nervonik asit arasında negatif; eikosenoik asit, erusik asit, GLA ve dokozadienoik arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
Lohner vd. 2014 (103)	Şizofreni	Şizofreni hastalarında dokozatrienoik asit ve DPA asit değerleri, kontrollere göre yüksek bulunmuştur.

2.6. Hastalık Fizyopatolojisi ve Yağ Asidi Desatüraz İndeksleri

Desatüraz enzimlerinin (SCD, D6D ve D5D), birçok fizyolojik yolakta rol alan yağ asitlerinin kompozisyonunu etkilemesi, bu enzimlerin hastalıklarla ilişkilileri açısından araştırmalara konu edilmesinin nedenidir (Tablo 2.5). Astımlı hastalarda SCD aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada hem SCD gen ifadesi hem de SCD aktivitesi incelenmiştir (104). Enzim aktivitesi, serum yağ asitlerinin sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS) kullanılarak ölçülmesi ve palmitoleik asit/PA oranının hesaplanmasıyla tespit edilmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar, SCD gen ifadesinin ve enzim aktivitesinin astımlı hastalarda azaldığını göstermiştir. Başka bir çalışmada, erken ergenlik döneminde karın bölgesi yağlanması ile yağ asidi kompozisyonu arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek için plazma fosfolipitlerinin yağ asidi konsantrasyonu gaz-sıvı kromatografisi yöntemiyle ölçülmüş ve ölçülen değerlerden hareketle SCD, D6D ve D5D desatüraz indeksleri hesaplanmıştır (77). SCD indeksi palmitoleik asit/PA ve (OA/SA) oranlarıyla, D6D indeksi (DGLA/LA) oranıyla, D5D (AA/DGLA) oranıyla hesaplanmıştır. Çalışmanın sonuçları obezitenin, özellikle de karın bölgesindeki yağlanmanın, yüksek DGLA düzeyi, yüksek D6D ve düşük D5D indeksileri ile ilişkili olduğu yönündedir. İnsülin direnci, desatüraz indeksi ve desatüraz enzimlerinin gen ifadeleri arasındaki ilişkiyi konu alan bir araştırmada, katılımcıların deri altı yağ dokusu örneklerinden yağ asidi ölçümü yapılmış ve desatüraz enzimlerinin gen ifadeleri belirlenmiştir (78). Yağ asidi ölçümleri kullanılarak SCD (palmitoleik asit/PA) ve (OA/SA), D6D (ALA/LA) ve D5D (AA/DGLA) desatüraz indeksleri hesaplanmıştır. Ayrıca dengeleşim (homeostaz) modeli değerlendirmesi (HOMA) yöntemiyle katılımcılar insülin dirençli ve duyarlı olarak belirlenmiştir. Elde edilen bulgular D6D ve D5D enzimleri ile bu enzimlerin gen ifadeleri arasında kuvvetli bir bağlantı bulunmadığını, ancak SCD indeksinin SCD gen ifadesini yansıttığını göstermiştir. Aynı zamanda insülin dirençli katılımcıların SCD indekslerinin (sadece OA/SA) insülin duyarlı katılımcılara göre yüksek olduğu görülmüş ve insülin direnci ile yağ dokusundaki SCD aktivitesi arasında ilişki bulunabileceği yorumu yapılmıştır. Yağ asidi kompozisyonu ve desatüraz enzim aktivitelerinin metabolik sendromdaki rolünü inceleyen bir araştırmada, katılımcıların serum yağ asidi profili gaz-sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak analiz edilmiş ve desatüraz indeksleri hesaplanmıştır (SCD: palmitoleik asit/PA ve OA/SA, D6D: ALA/LA, D5D: EPA/eikozatetraenoik asit ve AA/DGLA).

Metabolik sendromlu hastalarda; pentadekanoik asit ve heptadekanoik asit düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük, DGLA ve eikozatetraenoik asit düzeyleri ise daha yüksek bulunmuş ve düşük D5D aktivitesi metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir (79). SCD enzim aktivitesinin kalp yetmezliği ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, plazma yağ asitleri ölçülerek, palmitoleik asit/PA ve OA/SA oranları üzerinden SCD aktivitesi hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular, SCD aktivitesi ile kalp yetmezliği arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu yönündedir (105). Başka bir çalışmada plazma ve eritrosit hücre zarı yağ asitleri ölçüldükten sonra palmitoleik asit/PA oranıyla SCD, ALA/LA oranıyla D6D ve AA/DGLA oranıyla D5D indeksleri hesaplanmıştır. KDH kaynaklı ölümler ile SCD indeksi arasında pozitif, D5D indeksi arasında negatif ilişki tespit edilmiş, D6D indeksi ile KDH kaynaklı ölüm arasında bir ilişki saptanmamıştır (106).

Tablo 2.5. Desatüraz indeksleri ve hastalıklar arasındaki ilişkiye dair bazı çalışmalar

Yazar(lar)	Konusu	Biyolojik Örnek	İncelenen İndeks	Tespit Edilen İlişki
Rodriguez-Perez vd., 2017 (104)	Astım	Serum	SCD (16:1n-7/16:0)	Astım hastalarında SCD aktivitesinin azaldığı görülmüştür.
Abe vd., 2012 (77)	Abdominal yağlanma	Plazma	SCD (16:1n-7/16:0) SCD (18:1n-9/18:0) D6D (20:3n-6/18:2n-6) D5D (20:4n-6/20:3n-6)	Abdominal yağlanma, yüksek DGLA düzeyi, yüksek D6D indeksi ve düşük D5D indeksi ile ilişkili bulunmuştur.
Sjögren vd., 2008 (78)	İnsülin direnci	Adipoz doku	SCD (16:1n-7/16:0) SCD (18:1n-9/18:0) D6D (18:3n-6/18:2n-6) D5D (20:4n-6/20:3n-6)	SCD indeksi (sadece 18:1n-9/18:0) ile insülin direnci arasında doğrusal ilişki bulunmuştur.
Maruyama vd., 2008 (79)	Metabolik sendrom	Serum	SCD (16:1n-7/16:0) SCD (18:1n-9/18:0) D6D (18:4n-6/18:3n-6) D5D (20:4n-6/20:3n-6) D5D (20:5n-3/20:4n-3)	Metabolik sendrom ile D5D aktivitesi arasında negatif ilişki tespit edilmiştir.

SCD: stearoil-KoA (Δ-9) desatüraz, D6D: Δ-6 desatüraz , D5D: Δ-5 desatüraz, DGLA: dihomo-γ-linolenik asit

Tablo 2.5. Desatüraz indeksleri ve hastalıklar arasındaki ilişkiye dair bazı çalışmalar (devam)

Yazar(lar)	Konusu	Biyolojik Örnek	İncelenen İndeks	Tespit Edilen İlişki
Djousse vd., 2012 (105)	Kalp yetmezliği	Plazma	SCD (16:1n-7/16:0) SCD (18:1n-9/18:0)	Kalp yetmezliği ile SCD aktivitesi arasında doğrusal ilişki vardır.
Warensjö vd., 2008 (107)	Kardiyovasküler ölüm	Serum	SCD (16:1n-7/16:0) D6D (18:3n-6/18:2n-6) D5D (20:4n-6/20:3n-6)	Kardiyovasküler ölüm ile SCD aktivitesi arasında doğrusal, D5D aktivitesi ve yüksek LA oranı arasında ise zıt yönlü ilişki görülmüştür.
Ebbesson vd., 2012 (106)	Kalp hızı (aritmi ve ani ölüm riski açısından)	Eritrosit	SCD (16:1n-7/16:0) D6D (18:3n-6/18:2n-6) D5D (20:4n-6/20:3n-6)	Kardiyovasküler ölüm ile SCD aktivitesi arasında aynı yönlü, D5D aktivitesi arasında ise zıt yönlü ilişki görülmüştür.

SCD: stearoil-KoA (Δ-9) desatüraz, D6D: Δ-6 desatüraz , D5D: Δ-5 desatüraz, DGLA: dihomo-γ-linolenik asit

2.7. Yağ Asidi Kompozisyonu ve Kalp-Damar Hastalıkları Fizyopatolojisi

KDH tüm dünyada yeni vaka sayısı, mevcut vaka sayısı ve ölüm oranı yüksek olan hastalıkların başında gelmektedir (108, 109). Bu hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımların araştırılması büyük önem taşır. Çok sayıda çalışmayla incelenen, yağ asitleri ile KDH arasında ilişkili olabileceği fikri güncelliğini koruyan bir araştırma konusudur. Yağ asitlerinin ventriküler fibrilasyon ile ilişkisinin izole sıçan kalbinde araştırıldığı bir çalışmada, PA'nın miyositlerde kalsiyum akışını arttırarak ventriküler fibrilasyon oluşturduğu bulunmuştur (110). Grekin vd. sıçanlar üzerinde yağ asidinin sempatik etkilerini araştırmış; portal vene sodyum oleat infüzyonunun sempatik aktivasyona neden olduğunu ve adrenalin, noradrenalin seviyelerini ve kan basıncını artırdığını gözlemlemiştir (111). Bir başka çalışmada kobay ventrikül miyositlerinde voltaj-kenetleme yöntemi kullanılarak yağ asitlerinin voltaj duyarlı kalsiyum akışı üzerindeki etkileri incelenmiş; yağ asitlerinin kalsiyum akışında artışa neden olarak aritmi oluşturabileceği görülmüştür. Ancak, karbon sayısı 12'den az olan veya esterleşmiş (oleik ve palmitik metil esterler) durumdaki yağ asitlerinin aritmik etki oluşturmadığı, aritmiye neden olan yağ asitlerinin uzun zincirli ve yapısındaki karboksil grubunun esterleşmemiş durumda olduğu gözlenmiştir (112).

Yağ asitleri ile KDH arasındaki ilişki klinik çalışmaların da konusu olmuştur. Ailesel KDH riski ile yağ asitleri arasındaki ilişkinin incelendiği klinik bir çalışmada, bireylerin serum SYA düzeyinin yüksekliği ile ebeveynlerinin KDH riski arasında doğrusal bir orantı olduğu tespit edilmiştir (113). Koroner arter hastalığı tanısında SYA tolerans testinin kullanılıp kullanılamayacağını araştıran bir çalışmada, katılımcılara önce yağ içerikli solüsyon uygulanmış ve sonrasında heparin ile lipoliz tetiklenerek serum SYA düzeyinin artması sağlanmıştır (16). Lipolizle serum SYA düzeyinde meydana gelen artış ve ilerleyen süredeki SYA düzeyi koroner arter hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş, SYA'nın koroner arter hastalığı için erken belirteç olarak kullanılma potansiyeline işaret edilmiştir. Yağ asitlerinin akut pro-inflamatuvar etkisini inceleme amacıyla gerçekleştirilen bir araştırmada, sağlıklı katılımcılara yağ içerikli solüsyon ve heparin uygulayarak kan SYA düzeyi artırıldıktan sonra değişiklikler izlenmiştir (114). SYA düzeyindeki artışın oksidatif stresi tetiklediği, pro-inflamatuvar etki gösterdiği ve kol atar

damarında damar genişlemesini bozduğu gözlenmiştir (115). Obez ve zayıf kadınların katılımıyla gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, zayıf kadınlara serum SYA düzeyini artırmak için SYA içerikli intravenöz infüzyon ve obez kadınlara serum SYA seviyesini düşürmek için antilipolitik etkili nikotinik asit analoğu (asipimoks) uygulanmıştır. Bu tasarımla SYA yüksekliği için zayıf kadınlar, düşüklüğü için obez kadınlar seçilerek, obez kişilerde SYA düzeyinin yüksek seyretmesi olasılığının yüksek olmasından kaynaklanacak karıştırıcı faktörden kaçınılmıştır. Çalışma sonuçları, zayıf kadınlarda SYA düzeyindeki artışın mikrovasküler fonksiyonu bozduğunu ve obez kadınlarda SYA seviyesindeki azalmanın mikrovasküler fonksiyonu iyileştirdiğini göstermiştir (115). Mathew vd. kan yağ asidi konsantrasyonunda meydana gelen artışın, ateroskleroz ve KDH'ye zemin hazırlayan diğer erken vasküler anormallikleri başlatabileceğine dair bulgular elde etmiştir (116). Atriyal fibrilasyon ile yağ asidi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 65 yaşından büyük kadın ve erkeklerden oluşan katılımcılarda SYA düzeyi yüksekliğinin atrial fibrilasyona neden olduğu tespit edilmiştir (117).

Hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalardan elde edilen veriler, KDH ve yağ asidi kompozisyonu arasında ilişki bulunduğunu ve bu ilişkinin irdelenmesiyle ortaya çıkacak bilgilerin, KDH yönetiminde katkı sağlayacağını işaret etmektedir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Yağ asitlerinin kalp-damar sağlığındaki etkisine ilişkin seçilen araştırma örnekleri

Yazar	İncelenen Hastalık/Durum	Tespit Edilen İlişki
Carlsson vd., 2000 (113)	KDH-ailesel risk	Serum SYA düzeyi yüksekliği ile ailesel KDH riski arasında doğrusal orantı tespit edilmiştir.
Tripathy vd., 2003 (114)	KDH-ateroskleroz	SYA artışının pro-inflamatuvar etki gösterdiği, oksidatif hasarı tetiklediği ve brakial arterde işlevsel bozukluğa neden olduğu görülmüştür.
Khawaja vd., 2012 (117)	KDH-atrial fibrilasyon	SYA seviyesi yüksekliğinin atrial fibrilasyona neden olduğu tespit edilmiştir.
Djusse vd., 2012 (105)	KDH-kalp yetmezliği	SCD aktivitesi ve cis-palmitoleik asit ile kalp yetmezliği arasında doğrusal ilişki bulunmuştur.
Ebesson vd., 2012 (106)	KDH mortalitesi	KDH mortalitesi ile SCD aktivitesi arasında pozitif, D5D aktivitesi arasında zıt yönlü ilişki tespit edilmiştir.
Harris ve Von Schacky, 2004 (118)	KDH riski	Eritrosit hücre zarındaki EPA ve DHA yüzdelerinin toplamının (Omega 3 İndeksi) %4'ten küçük olması KDH açısından yüksek risk, %8'den büyük olması düşük risk olarak değerlendirilmiştir.
Rissanen vd., 2000 (119)	KDH-koroner arter hastalığı	Serum DHA + DPA oranının yüksek olması, azalmış akut koroner olay riski ile ilişkilendirilmiştir.

Tablo 2.6. Yağ asitlerinin kalp-damar sağlığındaki etkisine ilişkin seçilen araştırma örnekleri (devam)

Yazar	İncelenen Hastalık/Durum	Tespit Edilen İlişki
Wu vd., 2012 (120)	KDH-atrial fibrilasyon	Plazma n-3 türevi yağ asidi düzeyi ile atrial fibrilasyon görülme riski arasında zıt yönlü ilişki saptanmıştır.
Kromhout vd., 2011 (121)	KDH-ventriküler fibrilasyon	EPA + DHA + ALA takviyesinin, ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyak olay görülme riskini azalttığı görülmüştür.
Heydari vd., 2016 (122)	KDH-remodeling	Akut kalp krizi geçiren hastalara uygulanan yüksek doz n-3 yağ asidi tedavisinin sol ventrikül remodeling süreci, enfarktüs dışı miyokardiyal fibroz ve sistemik inflamasyonda azalma sağladığı saptanmıştır.
Minihane vd., 2016 (123)	KDH-hipertansiyon	EPA + DHA takviyesinin KDH riskini azalttığı ve kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir.
Agbor vd., 2012 (124)	KDH-hipertansiyon	Farelerde yapılan çalışmada EPA ve DHA'nın Sitokrom 1A1 tarafından vazodilatör etkili metabolitlerine dönüştürüldüğü ve bu metabolitlerin antihipertansif etki oluşturabileceği bulunmuştur.
Nagaraj vd., 2016 (125)	KDH-pulmoner hipertansiyon	DHA'nın pulmoner arter düz kas hücrelerinde, damar gevşemesini sağlayan kalsiyum duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek ve akut vazodilatör etki gösterdiği tespit edilmiştir.

2.7.1. Yağ Asidi Türünün Kalp-Damar Sağlığına Etkisi

Yağ asitlerinin, yapılarında barındırdıkları doymamış bağ sayısı ve bu bağların konumuna göre kalp-damar sistemi üzerinde meydana getirdiği etkiler değişkenlik göstermektedir (Tablo 2.7) (126). Omega-3 türevi yağ asitleri KDH riski açısından koruyucu olarak bilinmekle birlikte etki mekanizmaları tümüyle aydınlatılmış değildir (127). Bu yağ asitleri, doymamış bağ sayısının fazla olması ve karbon zincirlerinin uzun olması nedeniyle hücre zarı akışkanlığını etkilemektedir. Dolayısıyla hücre zarındaki yağlar, sinyal molekülleri ve reseptör, enzim, iyon kanalları gibi proteinlerin işlev ve cevaplarını değiştirebilmektedir (128). Omega-3 türevi yağ asitlerinin; anti-inflamatuvar özellik (13), sinyal yolaklarını etkileme (14) ve anti-aritmik (15) aktivite gibi işlevlerle kalp-damar sistemi açısından koruyucu etki yaptıkları gösterilmiştir. Ayrıca bu yağ asitlerinin, 3-dihidroksi-3-metilglutaril-KoA enzimini baskıladığı için kolesterol seviyesini düşürdüğü ve anti-aterosklerotik etkiyle damar fonksiyonlarını koruduğuna ilişkin bulgular mevcuttur (12). Kalp-damar sağlığı için koruyucu olarak nitelendirilebilecek etkinin meydana gelmesinde, n-3 türevi yağ asitlerinin eikozanoid sentezinde öncül bileşik olarak kullanılması da önemli bir katkı sağlamaktadır.

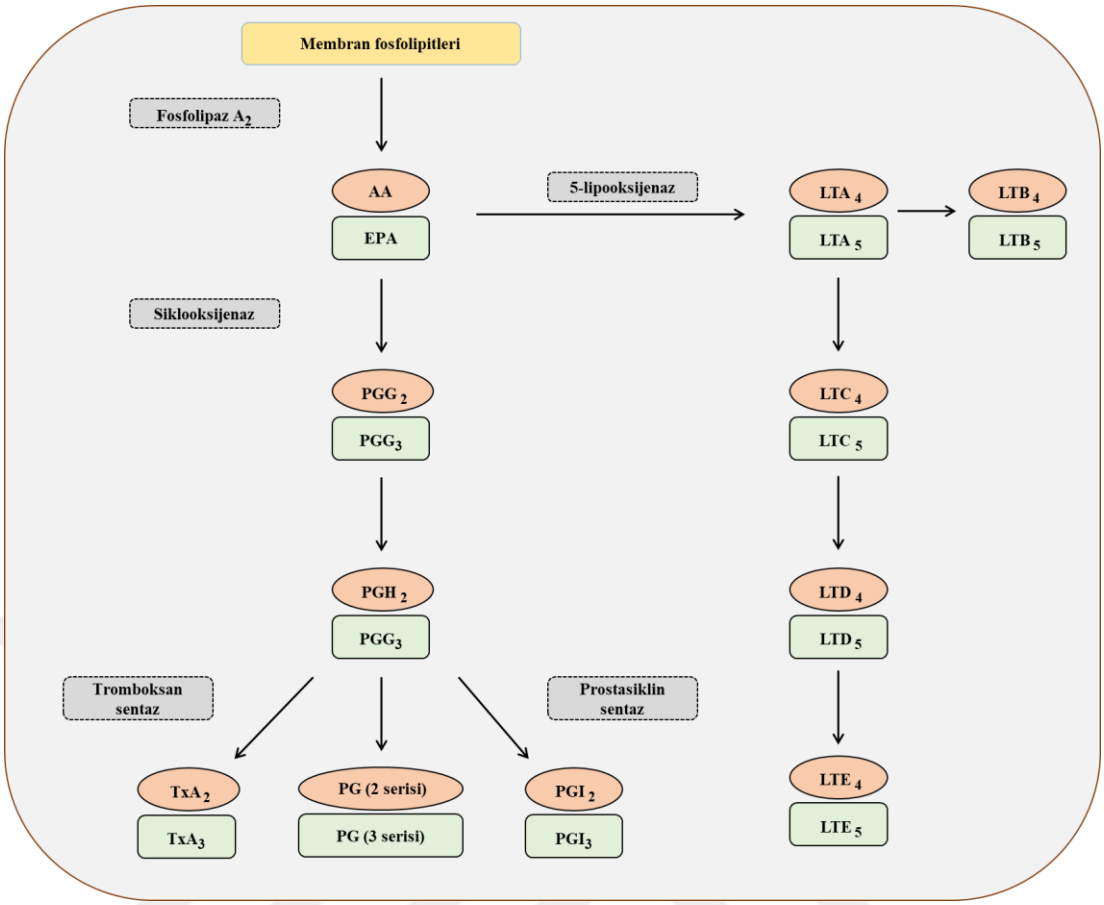
Tablo 2.7. Yağ asitlerinin kalp-damar sağlığı üzerindeki etkileri

Etkilenen Fonksiyon	Etki Mekanizması Yorumu	İlgili Kaynaklar
Hücre zarı akışkanlığı	Hücre zarının yağ asidi kompozisyonu reseptör, enzim, iyon kanalları gibi membran proteinlerinin hareket ve fonksiyonlarını etkilediği için hücrenin fonksiyon ve fizyolojik cevaplarını değiştirebilir.	(125, 128)
Hücresel haberleşme	İleti taşıyan moleküllerin işlevleri, köken aldıkları hücre zarının yağ asidi bileşimine göre değişir.	(14)
İnflamasyon	Eikozanoid sentezinde öncü madde olarak kullanılan yağ asidi üretilen eikozanoidlerin inflamatuvar özelliklerini etkiler. n-3 türevi yağ asitlerinden sentezlenen eikozanoidler anti-inflamatuvar nitelikte iken, n-6 türevi yağ asitlerinden sentezlenenler pro-inflamatuvar etkilidir.	(13, 122, 129, 130)
Pıhtılaşma	Tromboksan sentezinde öncü olarak kullanılan yağ asidi türü pıhtılaşmayı değiştirir. n-3 yağ asitlerinden türetilen TxA_3'ün trombosit agregasyon etkisi, ω-6 türevlerinden türetilen TxA_2'den daha zayıftır.	(12, 129, 131, 132)
Aritmi	Hücre zarı yağ asitlerindeki çift bağlar, iyon kanallarının hareket ve işlevlerini değiştirir ve iyon akışını etkiler. Yağ asidi türüne göre aritmik veya anti-aritmik etki oluşabilir.	(110, 112, 120, 121)

Tablo 2.7. Yağ asitlerinin kalp-damar sağlığı üzerindeki etkileri (devam)

Etkilenen Fonksiyon	Etki Mekanizması Yorumu	İlgili Kaynaklar
Damarla ilgili (vasküler) etkiler	Yağ asidi kompozisyonu, üretilen eikozanoidlerin inflamatuvar etkisini değiştirmesinin yanı sıra hücre zarı akışkanlığını etkileyerek iyon kanalları ve reseptör fonksiyonlarını, dolayısıyla damar kasılma cevaplarını değiştirir. Artan n-6 / n-3 yağ asidi oranı ile inflamasyon, damar direnci ve ateroskleroz riski arasında doğrusal ilişki vardır.	(15, 106, 118, 125, 131)
Diğer	Yağ asidi çeşidi ve bunlardan türetilen ürünler gen ifadesi, protein üretimi, metabolizma, insülin duyarlılığı ve yağ profilini (TG, HDL, VLDL seviyeleri) etkiler.	(12, 85, 133)

Eikozanoidler, 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asitlerinin (örn; DGLA, AA ve EPA) oksidasyon ürünleridir. Eikozanoid sentezinde öncelikle, Fosfolipaz A_2 enzimi hücre zarı yağlarından yağ asitlerini ayırmaktadır. Sonrasında siklooksijenazların etkisiyle PG'ler, lipooksijenazların etkisiyle LT'ler oluşmaktadır (Şekil 2.7). Sentezde öncül bileşik olarak n-6 türevi yağ asidi olan AA kullanıldığında 2 çift bağ içeren "2" serisi PG'ler, tromboksan A_2 (TxA_2) ve prostasiklin I_2 (PGI_2) meydana gelirken, n-3 türevi EPA kullanıldığı zaman "3" serisi PG'ler, tromboksan A_3 (TxA_3) ve prostasiklin I_3 (PGI_3) oluşmaktadır (12, 132). Benzer şekilde lipooksijenaz tarafından; AA öncül olarak kullanıldığında "4" serisi LT'ler meydana gelirken EPA kullanıldığında "5" serisi LT'ler oluşmaktadır (12). PG'ler mide salgısı, rahim kasılması, üreme, kan basıncı kontrolü ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görev almaktadır (134). AA'dan türetilen TxA_2'nin trombosit topaklaştırıcı (platelet agrege etme) ve damar daraltıcı (vazokonstrüktif) etkisi güçlü iken, EPA'dan türetilen TxA_3'ün bu etkileri daha zayıftır (131). PGI_2 ve PGI_3'ün fizyolojik etkileri trombosit topaklaşmasını engelleme ve damarları gevşetme (vazodilatasyon) şeklinde olup etki şiddetleri benzerdir. Bu nedenlerle, eikozanoidler, sentezinde kullanılan öncül yağ asidi türüne göre farklı fizyolojik etkiler oluşturmaktadır. Omega-3 türevi yağ asitleri kullanılarak sentezlenen eikozanoidler n-6 türevinden sentezlenenlere kıyasla, trombosit topaklaştırıcı, damar daraltıcı etki ve inflamatuvar özellikler bakımından daha zayıf olması nedenleriyle kalp-damar sistemi üzerinde koruyucu etki göstermektedir (130). İnsanlarda doku fosfolipit içeriği AA bakımından daha zengin olduğu için AA'dan üretilen eikozanoidler DGLA ve EPA'dan üretilen eikozanoidlere göre daha fazla miktardadır (135).



Şekil 2.7. Yağ asitlerinden eikozanoid sentezi

Epidemiyolojik çalışmalarda, Grönland'da yaşayan ve normal diyetleri yüksek miktarda balık içerikli olan Eskimolarda, ateroskleroz ve kronik inflamatuar hastalıkların görülme sıklığının düşük olduğu dikkat çekmiştir (136). Ayrıca Eskimoların trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterol düzeylerinin düşük, HDL düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (133). Bu bulgular, EPA ve DHA içeriği bakımından zengin olan balık tüketimine atfedilmiş olup, başka toplumlarda da deniz ürünleri tüketimindeki artış ile koroner kalp hastalığı görülme sıklığı ve inflamatuvar hastalık riski arasında zıt ilişki tespit edilmiştir (133, 137, 138). Deniz ürünlerinin tüketimiyle alınan EPA ve DHA, trombositler ve endotel hücreler dahil olmak üzere hücre zarları fosfolipitlerinin yapısına katılır ve AA gibi EPA da eikozanoid sentezinde öncül molekül olarak görev alır. AA veya EPA'dan sentezlenen eikozanoidlerin fizyolojik etkileri farklılık göstermektedir (Tablo 2.8). Tromboksan sentezinde öncül madde olarak AA yerine EPA kullanıldığında trombosit topaklaştırıcı ve damar daraltıcı etkileri TxA_2'ye göre daha zayıf olan TxA_3 ve topaklaşmayı engelleme gücü PGI_2'ye yakın olan PGI_3 meydana gelmektedir (129). Benzer şekilde

öncül molekül olarak EPA kullanımının artmasıyla, AA'dan türetilen 4 serisi LT'lerin oluşumu azalmakta ve daha zayıf inflamatuvar etkiye sahip 5 serisi LT'lerin sentezi artmaktadır (129). Omega-3 türevi yağ asitleri bu etkilerinden dolayı, ateroskleroz gelişimi ve diğer KDH'ye karşı koruyucu olarak nitelendirilmektedir.

Tablo 2.8. Farklı eikozanoidlerin fizyolojik etkileri

Eikozanoid	Fizyolojik Etki
PGE_1	Trombosit topaklaşmasının engellenmesi
PGE_2	Damar genişletici etki, cAMP artışı, mide asit salımında azalma, bağışıklık cevabının baskılanması, sarı cisim (korpus luteum) gelişimini artırıcı etki
PGI_2	Düz kas gevşetici ve damar genişletici etki, trombosit topaklaşmasının engellenmesi, cAMP artışı
PGI_3	Düz kas gevşetici ve damar genişletici etki, trombosit topaklaşmasının engellenmesi, cAMP artışı
TxA_2	Düz kas kasıcı etki, trombosit topaklaştırıcı etki, bronş daraltıcı etki
TxA_3	TxA_2 'ye göre daha zayıf düz kas kasıcı, trombosit topaklaştırıcı ve bronş daraltıcı etki
PGD_2	Periferik damarlarda genişletici etki, trombosit topaklaştırıcı etki, cAMP artışı
LTB_4	Nötrofil ve eozinofil göçünün artışı, mikro dolaşımda sızıntı, cAMP artışı, nötrofil toplanması
LTC_4–LTD_4	Düz kas kasıcı etki, periferik hava yollarında daralma, mikro dolaşımda sızıntı, cAMP seviyesinde azalma
5 serisi LT'ler	4 serisi LT'lere göre daha zayıf inflamatuvar etki

PG: prostaglandin; Tx: tromboksan; LT: lökotrien

Yağ asidi türünün KDH üzerindeki etkisinin incelenmesi için çeşitli indekslerden de faydalanılmaktadır. Bunun için yağ asitleri benzer özelliklerine göre doymuş, çoklu doymamış, n-3 türevi, n-6 türevi gibi gruplara ayrılarak ölçülen değerler birleştirilmektedir. Örneğin; Omega 3 İndeksi, eritrosit hücre zarındaki n-3 türevi yağ asitlerinden olan EPA ve DHA yüzdelerinin toplamı olarak tanımlanmakta ve bu indeksin %8'den büyük olmasının KDH açısından düşük risk, %4'ten küçük olmasının yüksek risk olarak değerlendirilebileceği öne sürülmektedir (118). Yağ asitlerinin sentez ve birbirine dönüşüm süreçlerinde görev alan enzimlerin aktiviteleri

yağ asidi kompozisyonunun oluşmasında rol almaktadır. Dolayısıyla KDH-yağ asidi ilişkisini konu alan çalışmalarda bu enzimlerin aktivitelerini ifade eden indeksler de incelenmektedir (105, 106). Enzim aktiviteleri hesaplanırken katalize edilen tepkimenin ürünü olan yağ asidi, öncül olarak kullanılan yağ asidine oranlanmaktadır. Desatürasyon indekslerinin KDH'ye yönelik çalışmalarda kullanıldığına ilişkin örnekler mevcuttur (Bkz. Tablo 2.5). Cis-palmitoleik asit ve sentezinde görev alan SCD enzim aktivitesinin kalp yetmezliği ile bağlantılı olup olmadığını konu alan bir araştırmada katılımcıların plazma yağ asitleri gaz-sıvı kromatografisi ile belirlenmiş, palmitoleik asit/PA ve OA/SA oranları kullanılarak SCD aktivitesi hesaplanmıştır. Çalışma verileri cis-palmitoleik asit ve SCD aktivitesi ile kalp yetmezliği arasında doğrusal ilişki bulunduğunu göstermiştir (105). Kardiyovasküler ölüm riski ile desatüraz enzim aktiviteleri arasında bağlantı bulunup bulunmadığının incelendiği bir çalışmada, GC ile ölçülen plazma ve eritrosit hücre zarı yağ asitleri üzerinden desatüraz enzim aktiviteleri (SCD: palmitoleik asit/PA, D6D: ALA/LA, D5D: AA/DGLA) hesaplanmıştır. Kardiyovasküler hastalık ölüm oranı ile SCD aktivitesi arasında doğrusal, D5D aktivitesi arasında zıt yönlü ilişki tespit edilmiş; D6D aktivitesi arasında ise anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır (106).

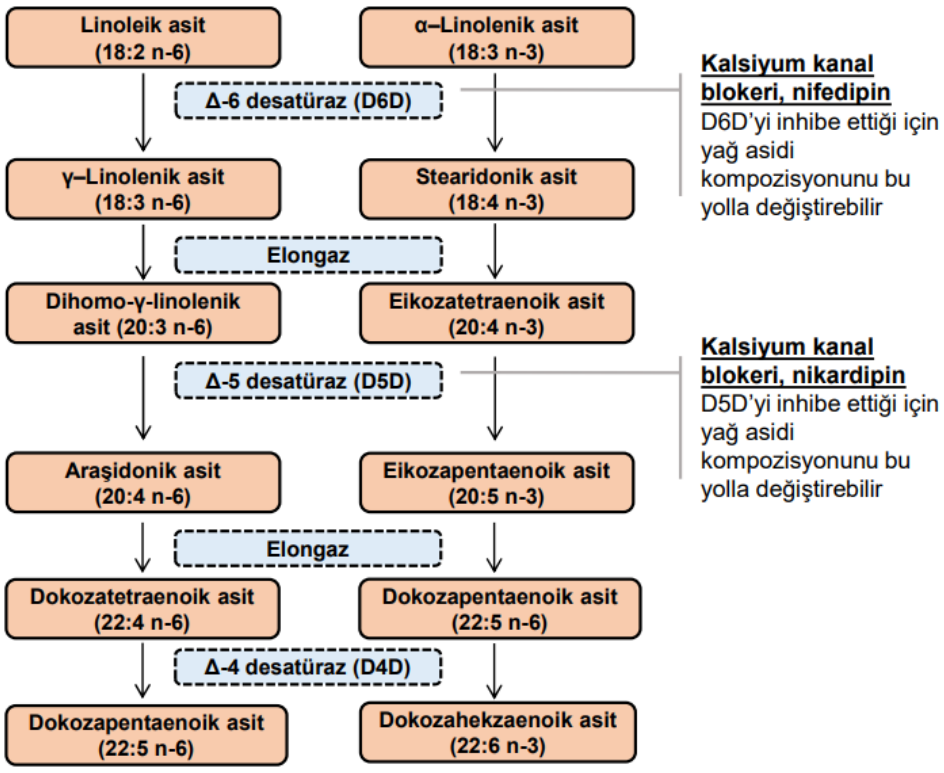
2.8. Kalp-Damar Hastalıklarında Farmakolojik Yaklaşımlar ve Yağ Asidi Kompozisyonu

Yağ asidi kompozisyonu ile KDH arasında ilişki bulunduğunu gösteren çok sayıda bilimsel araştırma mevcuttur. Dolayısıyla bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asitleri üzerindeki etkisinin bilinmesi de önem arz etmektedir. Nitekim kardiyovasküler ilaçların yağ asidi kompozisyonunu değiştirdiğini gösteren kanıtlar, hatta bu ilaçların bazı etkilerini yağ asitleri üzerinden gösterdiğine dair çıkarımlar vardır (18, 23). Bununla birlikte kardiyovasküler ilaçların yağ asidi düzeylerini değiştirmesinin etki mekanizması tümüyle aydınlatılmış değildir. Ancak bazı ilaç grupları için muhtemel etki mekanizmaları tanımlanmıştır.

2.8.1. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerlerinin desatüraz enzimleri üzerindeki etkisi sıçan karaciğer mikrozomlarında araştırılmıştır. Nifedipin, nikardipin, verapamil, metoksiverapamil, sinnarizin, flunarizin ve diltiazem kullanılan çalışmada, işaretli yağ

asidi kullanılarak D5D ve D6D aktiviteleri hesaplanmıştır. Ortaya çıkan sonuçlara göre; nikardipin sadece D5D'yi ve nifedipin sadece D6D'yi baskılamakta, diltiazem her iki desatüraz için de zayıf düzeyde baskılayıcı etki oluşturmakta ve diğer ilaçlar bu enzimler için baskılayıcı etki meydana getirmemektedir. Nikardipinin için %50 baskılayıcı etki derişiminin 170 µM ve nifedipin için bu değerin 78 µM olduğu ve insanda bu ilaçların serum düzeyinin 10^{-6} M'den daha düşük olmasından dolayı bu etkilerin görülmeyebileceği ifade edilmiştir. Ancak bu iki ilacın çok yağsı yapıda olmaları nedeniyle hücre içi derişimlerinin serumdakinden daha yüksek olabileceği, böylelikle desatüraz baskılanmasının insanda da görülme olasılığının bulunduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerlerinin desatüraz enzimleri üzerinden yağ asidi kompozisyonunu etkileyebileceğine işaret edilmiştir (Şekil 2.8) (139).



Şekil 2.8. Kalsiyum kanal blokerlerinin yağ asidi kompozisyonuna etkisi

2.8.2. Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Sempatik aktivasyonun yağ asidi sentez ve metabolizmasında etkili olduğu ve bu etkilerin adrenerjik reseptör blokerleri tarafından değiştirildiği bilinmektedir (140-

143). Sempatik aktivasyon yağ asidi sentezini engelleyip, yağ yıkımı ve oksidasyonunu arttırarak vücut için enerji sağlayıcı etki oluşturmaktadır (141, 142). Bu etkinin hangi reseptörler aracılığıyla gerçekleştiği çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Elde edilen veriler, adrenerjik reseptörlerin uyarılmasının yağ asidi sentez ve yıkımını etkilediği ve adrenerjik reseptör blokerlerinin bu etkiyi değiştirebileceğini ortaya koymaktadır (141, 144). Bununla birlikte farklı çalışma bulgularının tümüyle örtüştüğünü söylemek mümkün değildir. Örneğin, bir çalışmada yağ asidi sentezi, lipoliz ve oksidasyon gibi süreçlerde α-1 reseptörlerinin etkili olmadığı ifade edilirken (142), başka çalışmalarda bu reseptörün etkili olduğu öne sürülmüştür (140, 141, 143, 144).

İnsan tek çekirdekli akyuvarlarında yapılan bir çalışmada norepinefrin, metilnorepinefrin, izoproterenol ve epinefrinin yağ asidi sentezini baskıladığı ve oluşan baskılamanın propranolol tarafından azaltıldığı görülmüştür (142). Propranolol varlığında α-2 agonisti alfa-metilnorepinefrin uygulandığında yağ asidi sentez hızı azalmış, ancak α-1 agonisti fenilefrin uygulandığında bir değişiklik gözlenmemiştir. İnsan tek çekirdekli akyuvarlarının β-1 reseptörlerinden yoksun olması bilgisi ışığında, deney verilerinin epinefrinin yağ asidi sentezini α-2 ve β-2 adrenerjik reseptörleri üzerinden engellediği ifade edilmiştir (142). Benzer başka bir çalışmada norepinefrinin yağ asidi sentezini baskıladığı, bu baskılamanın sadece α-1 bloker prazosin ile azaltıldığı, α-2 bloker yohimbin ve beta-adrenerjik reseptör bloker (β-bloker) propranolol ile değiştirilmediği görülmüştür (143). Adrenerjik reseptörlerin metabolizma üzerindeki rollerini fare kas hücrelerinde araştıran bir çalışmada, adrenerjik reseptörler blokerlerinin yağ asidi oksidasyonuna etkisi de incelenmiştir. Elde edilen bulgular, prazosinin ve α-1 bloker etkisi de bulunan β-bloker karvedilolün yağ asidi oksidasyonunu engellediğini göstermiştir (144). Adrenerjik etkinin yağ yapımı ile ilişkisini araştıran Brindle ve Ontko, sıçan karaciğer hücrelerinde epinefrinin trigliserid salgılanmasını düşürücü etkisinin propranolol ile değiştirilmediği, prazosin tarafından azaltıldığını bildirmişlerdir (140). Oberhaensli vd., norepinefrinin, uzun zincirli yağ asitlerinin esterleşmesini önleyip oksidasyon ve ketogenezi artırarak karnitine bağımlı mitokondriyal uzun zincirli yağ asidi alımı ve oksidasyonunu arttırdığını rapor etmiştir. Aynı çalışmada bu etkinin α-1 antagonisti prazosin tarafından inhibe edildiği, ancak propranolol veya yohimbin ile değiştirilmediği gözlenmiştir (141).

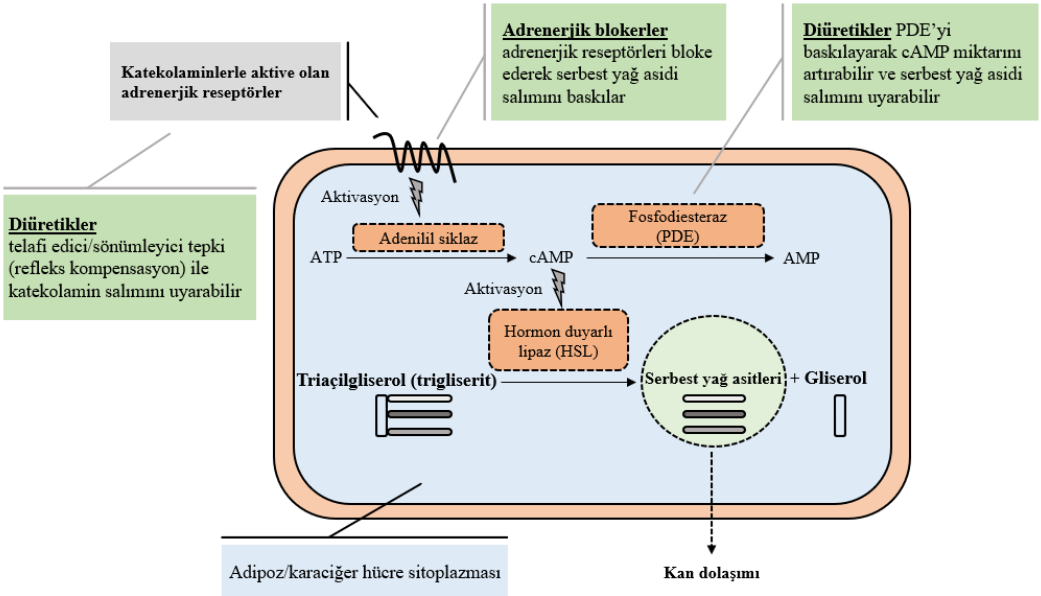
Adrenerjik blokerlerin yağ asitlerine etkisine dair klinik veriler de bulunmaktadır. β-blokerlerin yağ yıkımını engelleyici etkilerinin kıyaslandığı çapraz tasarımlı bir çalışmada, sağlıklı katılımcılara metoprolol, asebutolol ve propranolol verilerek yağ metabolizmasına etkileri incelenmiştir (145). Bunun için iki gün boyunca günde iki kez ilaç uygulaması yapıldıktan sonra insülin verilerek SYA düzeyinde düşüş sağlanmış ve böylelikle yağ yıkımı tetiklenmiştir. İnsülin uygulamasından önce ve 30, 60, 120 dakika sonra plazma SYA düzeyi ölçülmüştür. Her üç ilaç da insülin enjeksiyonundan önceki ve sonraki SYA düzeylerini düşürmüştür (145). β-blokerlerden olan propranolol, pindolol, praktolol, atenolol, metoprolol ve asebutolol kullanılan benzer nitelikte çapraz tasarımlı bir araştırmada, izoprenalin ile uyarılan SYA artışının β-blokerler tarafından engellenebildiği gösterilmiştir (146). Bisoprolol ve atenolol tarafından egzersiz kapasitesini artırıp artırmadığının araştırıldığı çapraz tasarımlı bir çalışmada, üç haftalık ilaç uygulamasından sonra katılımcılara egzersiz yaptırılarak plazma SYA düzeyleri ölçülmüş ve β-blokerlerin SYA seviyesini düşürdüğü bulunmuştur (23).

Mevcut çalışmalar, adrenerjik aktivasyonun yağ asidi esterleşmesi ve yağ yapımını azaltıp oksidasyonu artırdığını, adrenerjik reseptör blokerlerinin bu etkiyi bloke ettiğini ortaya koymaktadır. Bu ilaçların yağ asidi oksidasyonunu azaltması sonucunda, enerji ihtiyacının daha az oksijen gerektiren glikoz yıkımıyla sağlanması kardiyoprotektif bir etki olarak ifade edilmektedir (141-144). Bununla birlikte, adrenerjik blokerlerin tüm yağ asitleri için aynı etki oluşturmadığı ve böylelikle yağ asidi kompozisyonunu değiştirebildiğini gösteren bulgular mevcuttur. Bir β-bloker olan karvedilolün, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerindeki anti-bakteriyel etkisini incelemek için bakteriyel yağ asidi kompozisyonu analiz edilmiştir (17). Kontrol grubu ile ilaç uygulanan bakterilerin fosfolipit düzeyleri benzer olmasına rağmen, karvedilol uygulamasıyla yağ asidi kompozisyonunda kayda değer değişiklikler gerçekleşmiştir. Bu değişiklikler tek yönlü olmamış; ilaç uygulamasıyla bazı yağ asitlerinde hafif artış meydana gelirken, normalde yüksek oranda bulunan bazı yağ asitleri eser seviyeye düşmüştür. Öte yandan adrenerjik blokerlerin bireysel farklılıklar nedeniyle de yağ asidi kompozisyonunu değiştirebileceğine dair kanıtlar da vardır. Antihipertansif ilaçlara cevabın bireyler arasında farklılık göstermesinde ırk faktörünün etkisi, bir β-bloker olan atenolol kullanılarak Kafkas ve Afrikalı Amerikalılarda araştırılmıştır. Dokuz haftalık atenolol tedavisinden sonra alınan

plazma örnekleri kullanılarak SYA da dahil olmak üzere biyokimyasal değişiklikler incelenmiştir. Doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış SYA düzeyleri Kafkaslılarda azalmış, ancak Afrikalı Amerikalılarda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ölçülen diğer biyokimyasal parametreler de dikkate alınarak, atenololün karaciğerdeki beta-adrenerjik reseptörleri baskılayıp edip yağ yıkımını önlediği ve/veya fosfolipaz enzim aktivitesini engellediği, bunların sonucunda SYA düzeyini düşürebileceği yorumu yapılmıştır (24).

2.8.3. Diüretikler

Diüretiklerin lipoproteinler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çapraz-tasarımlı bir çalışmada, sağlıklı gönüllülere hidroklorotiyazid, klortalidon ve furosemid uygulanmıştır (147). Üç haftalık ilaç uygulama süresinin sonunda incelenen parametrelerden biri de yağ asitleridir. Analiz sonucunda, her üç ilacın da OA ve PA düzeylerini %20'den %47'ye varan seviyelerde artırdığı görülmüştür. Bu etkinin mekanizması için iki hipotez öne sürülmüştür. İlki; diüretiklerin fosfodiesteraz inhibisyonuyla, yağ dokusunda lipolizi uyaran siklik 3'5'-adenosin-monofosfatı artırmasıdır. İkincisi hipotez ise; ilaçların oluşturduğu damar genişlemesinin, telafi edici/sönümleyici tepki (refleks kompensasyon) ile beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına, böylece yağ yıkımının tetiklenmesine neden olmasıdır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Kalp-damar hastalıklarının tedavisinde kullanılan bazı ilaçların yağ asidi kompozisyonuna etkisi

Yağ asitlerinin biyosentezinde görev alan ve 5'-AMP ile aktive olan protein kinaz alt birimi gamma-2'yi kodlayan *PRKAG2* genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile hidroklorotiyazidin kan basıncı düşürücü etkisi arasında anlamlı bir ilişki tanımlamıştır (148).

2.8.4. Renin-Anjiyotensin Sistemi Üzerine Etkili İlaçlar

Dört farklı antihipertansif tedavi; kalsiyum kanal blokeri amlodipin, β-bloker bisoprolol, diüretik hidroklorotiyazid ve anjiyotensin reseptör blokeri losartan uygulamasının etkileri çapraz-tasarımlı bir klinik denemeyle araştırılmıştır. Tek ilaçlı tedavi (monoterapi) gören hipertansif hastaların plazmaları ultra performanslı sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi sistemi (UPLC-MS) kullanılarak incelenmiştir. Bisoprolol tedavisinin miristik asit, palmitoleik asit, OA, eikosenoik asit ve LA dahil olmak üzere bazı orta ve uzun zincirli yağ asidi seviyelerini azalttığı görülmüştür. Ayrıca, yağ asidi metabolizmasında yer alan orta ve uzun zincirli asilkarnitin düzeylerinde bisoprolol, amlodipin ve losartan tedavileri sonucunda düşüş görüldüğü, ancak hidroklorotiyazidin etkisiyle belirgin değişiklik meydana gelmediği tespit edilmiştir (149).

Serum SYA düzeyi ile endotel fonksiyon arasındaki ilişki, sağlıklı gönüllülerde yağ ve heparin enjeksiyonuyla serum SYA düzeyinde artış sağlanarak incelenmiştir. Çalışmada SYA'nın endotel fonksiyona etkisi değerlendirilirken anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü losartan ve anjiyotensin reseptör blokeri perindopril kullanılarak renin anjiyotensin sisteminin süreçteki rolü araştırılmıştır. Bulgular, SYA düzeyindeki artışın endotel fonksiyonu bozduğunu ve yağ enjeksiyonundan 4 saat önce tek doz losartan veya perindopril uygulamasının SYA artışı ve endotel fonksiyon bozukluğunu engellediğini göstermiştir (25).

Hipertansiyonu olan Tip 2 diyabetli hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, kalsiyum kanal antagonisti ve alfa-adrenerjik blokerin glikoz ve yağ metabolizması üzerindeki etkilerinin incelendiği bir araştırmada plazma SYA düzeyleri de incelenmiştir (150). Çalışma sonuçları doksazosinin, plazma SYA düzeyini önemli ölçüde azalttığı, ancak kaptopril ve nifedipinin anlamlı bir değişik meydana getirmediği yönündedir.

İlaç uygulama süresi iki gün olan çapraz tasarımlı bir araştırmada, yağ uygulamasıyla kalp kası damarsal işlev bozukluğu tetiklenmiş, anjiyotensin reseptör blokeri kandesartan ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü perindoprilin etkileri incelenmiştir. Çalışmada SYA artışının, tek çekirdekli ve çok çekirdekli hücrelerde anjiyotensin II üretiminin artmasına, böylece akyuvarların tetiklenmesine ve endotel işlev bozukluğuna neden olduğu varsayılmıştır. Kandesartan ve perindoprilin işlev bozukluğunu düzelttiği görülmüş, bu etki anjiyotensin II'nin etkinlik ve üretiminin engellenmesi mekanizmalarına atfedilmiştir (151).

Bakteriyel hücre işlevlerinin çoğunun plazma membranına atfedilmesi ve sonuçların ökaryotlara yansıtılabilmesi nedeniyle, bakteriyel hücreler yağsı yapıdaki ilaçların etkisini modellemek için kullanılmaktadır (152, 153). Sınıf III anti-aritmik bir ilaç olan amiodaron yağsı yapıda olduğu için yan etkilerinin yağlar üzerinden olabileceği hipotezi, *Eubacterium Bacillus stearothermophilus* bakteri modelinde araştırılmıştır. Amiodaron tedavisinin yağ profili ve yağ asidi kompozisyonu üzerinde önemli etkiler oluşturduğu, meydana gelen değişikliklerin tek yönlü olmadığı, bazı yağ asitlerinde artış bazılarında azalma gerçekleştiği görülmüştür (154). Farelerde yapılan bir çalışmada ise amiodaron tedavisinin PA'nın mitokondriyal beta oksidasyonunu azalttığı ve yağ asidi kompozisyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir (155).

2.8.5. Aspirin

Aspirinin yağ asitleri üzerindeki etkisine ilişkin veriler bulunmakla birlikte, kompozisyon değişikliğini gösterir nitelikte değildir. Dolaşımdaki SYA düzeyininin aspirin metaboliti olan salisilik asit tarafından düşürdüğü gösterilmiştir (156). Dahası, salisilik asidin SYA düzeyini AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktive ederek düşürdüğü öne sürülmüş, ancak bu etki için gerekli dozun klinikte kullanılandan yüksek olduğu vurgulanmıştır (157). Başka bir çalışmada, aspirin ve salisilik asidin yağ asidi oksidasyonu üzerinde zıt etkiler oluşturduğu görülmüş ve aspirinin çeşitli proteinlere asetil grubu aktararak yağ asidi metabolizmasını etkileyebileceği ifade edilmiştir (158). Aynı çalışmada, aspirinin mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu arttırması ve peroksizomal yağ asidi oksidasyonununu azaltması bulgusu, aspirinin yağ asitlerinin mitokondriye girişini arttırması olarak yorumlanmıştır (158). Aspirinin yağ asidi kompozisyonuna etkisini incelemeyi doğrudan hedeflemeyen in vitro bir çalışmada bazı yağ asidi düzeyleri incelenmiştir.

Aspirin uygulamasının palmitoleik asit, OA, LA, AA ve nervonik asit düzeylerini düşürdüğünü gösteren bulgulardan hareketle, aspirinin bu yolla eikozanoid sentezini etkileyebileceği ifade edilmiştir (159).

2.8.6. Doğrudan Etkili Damar Gevşeticiler

Doğrudan etkili damar gevşetici olan hidralazin için, SYA düzeylerini artırdığına dair eski bulgular vardır (160). Bu bilgi daha sonra yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır. Farklı antihipertansiflerin metabolik etkilerinin sıçanlar üzerinde araştırılan bir çalışmada, 15 günlük ilaç uygulamasından sonra metabolik parametreler incelenmiştir. Tedavi süresi sonunda açlık kanında, hidralazin grubunun SYA düzeyi kontrolden düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, hidralazin uygulanan grupta, oral glukoz tolerans testinden bir saat sonra SYA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir (161).

2.8.7. Lipit Düşürücü İlaçlar

Hiperlipidemi KDH açısından önemli bir risk faktörü olduğundan, lipit düşürücü ilaçlar kalp-damar hastaları için sıklıkla reçete edilmektedir (162). Yağ asidi türüne göre ortaya çıkan fizyolojik etkinin farklı olması nedeniyle bu ilaçların her bir yağ asidi düzeyini nasıl etkilediği önem arz etmektedir.

Statinler

KDH açısından risk teşkil eden hiperlipideminin tedavisinde kullanılan ve statinler olarak da bilinen ilaçlar, kolesterol sentezinde rol oynayan bir enzim olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktazı inhibe eder (163). Bu etki, hücreler tarafından LDL alımının artmasını ve plazma LDL konsantrasyonunun düşürülmesini sağlar. Kan lipit profilini değiştiren statinler yağ asidi profilini de etkilemektedir. Öyle ki, lipit düşürücü etkisinin yanı sıra pleiotropik etki olarak bilinen endotel fonksiyon üzerine olan olumlu etkiler, nitrik oksitin bioyararlanımını artırması, antioksidan özellik, aterosklerotik plakların sabit tutulması gibi kalp koruyucu etkilerin yağ asitleri üzerinden gerçekleşebileceği düşünülmektedir (18, 164). Bir statin olan atorvastatinin toplam SYA düzeyini düşürdüğü sıçanlar üzerinde gösterilmiştir (165). Etkin madde olarak simvastatinin kullanıldığı klinik bir

araştırmada benzer sonuç elde edilmiş, simvastatin uygulamasıyla toplam SYA düzeyinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (166). Statinlerin yağ asidi desatürasyon basamaklarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada bu ilaçların desatüraz enzimlerini aktive ederek LA'dan AA üretilmesini artırdığı ortaya konmuştur (167). Randomize kontrollü klinik bir denemede, simvastatinin etkileri incelenirken sadece toplam SYA düzeyi değil tüm yağ asidi kompozisyonu analiz edilmiştir. Analiz sonuçları, simvastatinin toplam yağ asidi düzeyini ve toplam yağ asitleri içindeki PA, LA, ALA oranlarını düşürdüğünü; toplam yağ asidi içindeki GLA, DGLA, AA oranlarını ise artırdığını göstermiştir. Ayrıca simvastatinin SA/PA, GLA/LA ve AA/DGLA oranlarında artışa neden olduğu gözlenmiştir. Yazarlar, bu değişikliklerin simvastatin tarafından elongaz ve desatüraz enzim aktivitelerinin artırılması ile gerçekleştiği ve statinlerin pleiotropik etkilerinin bu yolla yağ asidi kompozisyonunun değişmesi sonucunda ortaya çıkabileceği çıkarımını yapmıştır (18).

Fibratlar

Fibratlar olarak da adlandırılan ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPARα) agonisti olan fibrik asit türevi bu ilaçlar PPARα'yı aktive ederek, karaciğerde SYA oksidasyonunun artmasına ve de novo yağ asidi sentezinin inhibisyonuna neden olur (168). Böylece trigliserit sentezinde kullanılan SYA'yı azaltılır ve trigliserit seviyesinin düşmesi sağlanır. Fibratların plazma toplam SYA düzeyini azalttığını (169), artırdığını (170) ve değiştirmediğini (171) gösteren çelişkili bulgular mevcuttur. Fibratların sadece toplam SYA düzeyine değil, aynı zamanda ayrı ayrı yağ asitlerine etkisinin de incelendiği çalışmalar da yapılmıştır. PPAR agonistlerinin yağ asidi kompozisyonuna etkisinin sıçanlar üzerinde incelendiği bir çalışmada, PPARα agonisti uygulamasının toplam SYA düzeyini düşürdüğü görülmüş, ancak kompozisyon bağlamında farklı yönlü değişiklikler saptanmıştır. PPARα agonisti uygulanan sıçanların, doymuş SYA ve tekli doymamış SYA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek, n-6 ve n-3 türevi çoklu doymamış SYA düzeyinin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir (172).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kimyasallar

- Standart yağ asidi metil esterleri karışımı (Tablo 3.1) (Chem-Lab, Belçika)
- Etanol (C_2H_6O; Sigma-Aldrich; GC-MS analizine özgü saflıkta)
- Metanol (CH_3OH; Sigma-Aldrich; GC-MS analizine özgü saflıkta)
- Kloroform ($CHCl_3$; Sigma-Aldrich; GC-MS analizine özgü saflıkta)
- Hekzan (C_6H_{14}; Sigma-Aldrich; GC-MS analizine özgü saflıkta)
- Bor triflorür (BF_3; Sigma-Aldrich)
- Serum fizyolojik (%0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu)
- Distile su

Tablo 3.1. Standart yağ asidi metil esterleri karışımı

	Yağ Asidi Adı	Formülü
1	Metil butirat	C4:0
2	Metil hekzanoat	C6:0
3	Metil oktanoat	C8:0
4	Metil dekanoat	C10:0
5	Metil undekanoat	C11:0
6	Metil dodekanoat	C12:0
7	Metil tridekanoat	C13:0
8	Metil miristat	C14:0
9	Metil miristoleat	C14:1
10	Metil pentadekanoat	C15:0
11	Metil cis-10-pentadekenoat	C15:1
12	Metil palmitat	C16:0
13	Metil palmitoleat	C16:1
14	Metil heptadekanoat	C17:0
15	Metil cis-10-heptadekenoat	C17:1

Tablo 3.1. Standart yağ asidi metil esterleri karışımı (devam)

	Yağ Asidi Adı	Formülü
16	Metil stearat	C18:0
17	Metil elaidat	C18:1n9t
18	Metil oleat	C18:1n9c
19	Metil linolelaidat	C18:2n6t
20	Metil linoleat	C18:2n6c
21	Metil gama-linolenat	C18:3n6
22	Metil araşidat	C20:0
23	Metil linolenat	C18:3n3
24	Cis-11-Eikosenoik asit metil esteri	C20:1n9
25	Cis-11,14-Eikozadienoik asit metil esteri	C20:2
26	Metil heneikozanoat	C21:0
27	Cis-8,11-14-Eikozatrienoik asit metil esteri	C20:3n6
28	Cis-11,14,17-Eikozatrienoik asit metil esteri	C20:3n3
29	Metil behenat	C22:0
30	Metil araşidonat	C20:4n6
31	Metil erukat	C22:1n9
32	Metil trikozanoat	C23:0
33	Cis-5,8,11,14,17-Eikozapentaenoik asit metil esteri	C20:5n3
34	Cis-13,16-Dokozadienoik asit metil esteri	C22:2
35	Metil tetrakozanoat	C24:0
36	Metil cis-15-tetrakozenoat	C24:1n9
37	Cis-4,7,10,13,16,19-Dokozahekzaenoik asit metil esteri	C22:6n3

İç Standart

İç (internal) standart olarak heptadekanoik asit (C17:0) çözeltisi kullanıldı. Bunun için 10 mg heptadekanoik asit (%98) hassas terazide tartılıp 10 ml kloroformda çözülerek en uygun pik elde edilen 1 mg/ml derişimde çözelti oluşturuldu.

3.1.2. Malzeme ve Cihazlar

- GC-MS (Trace1300 ve TSQ Duo, ThermoFisher, ABD)
- Santrifüj (Hettich, 1406, Almanya)

- Karıştırıcı (vorteks) (Scilogex, MX-S, ABD)
- Derin dondurucu (-80°C) (ThermoFisher, ABD)
- Buz dolabı (-20 ve +4°C) (Arçelik, Türkiye)
- Hava akışlı çalışma kabini (Nüve, Türkiye)
- Azot uçurma düzeneği
- Hassas terazi (ADAM, NBL 214e, ABD)
- Pipet seti ve pipet uçları (Eppendorf, ABD)
- Vida kapaklı sızdırmaz cam tüpler (ISOLAB, Almanya)
- 1,5 ml plastik kapaklı tüpler (ISOLAB, Almanya)

3.2. Olguların Seçimi ve Gruplandırması

Çalışmaya, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26/03/2019 tarih ve 2019/03/14 sayılı onayı (Ek-1) alındıktan sonra başlandı.

Hasta gruplarına dahil edilen katılımcılar, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne (Ankara Şehir Hastanesi) başvuran ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan kişiler arasından seçildi. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma hakkında bilgilendirilip onamları alındı. Kişilere ait klinik ve demografik bilgiler için kayıtlı dosya bilgilerinden faydalanıldı.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18-70 yaş aralığında olma
- Kontrol grubuna dahil edilen katılımcıların herhangi bir sağlık sorunu bulunmaması
- Hasta gruplarına dahil edilen katılımcıların koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya kalp yetmezliği tanısı almış olması

3.2.2. Dışlanma Kriterleri

- Kronik hastalıklar
    - Diyabet
    - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

    - Astım
    - Hipotiroid/hipertiroid
    - Karaciğer ve böbrek hastalıkları
    - Organ yetmezliği
- Kronik alkol tüketimi
- Kanser öyküsü
- Gebelik durumu

3.2.3. Katılımcıların Gruplara Ayrılması

Katılımcılar, yağ asitleri ile KDH arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kontrol grubu olarak dört gruba ayrıldı (Tablo 3.2). Hasta gruplandırması, kardiyoloji kliniğinde görevli uzman hekim tarafından uluslararası ölçeklere uygun olarak konulan tanılar esas alınarak gerçekleştirildi (173-175).

Tablo 3.2. Katılımcı grupları

Grup Kodu	**Grup Adı**
Grup 1	Koroner arter hastalığı
Grup 2	Hipertansiyon
Grup 3	Kalp yetmezliği
Grup 4	Sağlıklı kontrol

3.2.4. Hastalara Dair İlaç Kullanım Verileri

Katılımcıların ilaç kullanım bilgileri, KDH tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asidi kompozisyonu üzerindeki etkisinin araştırılması için kaydedildi. Asgari üç ay süredir kullanılan ilaç(lar) dikkate alınarak aşağıdaki ilaç sınıflarının (Tablo 3.3) hastalar tarafından kullanım dağılımı belirlendi. Çalışma tasarımı, yağ asitleri ile KDH arasındaki ilişkinin araştırılması konusu merkeze alınarak, kardiyovasküler sistem ilaçlarının yağ asidi kompozisyonuna etkisinin de incelenmesi üzerine kurgulandı. İlaçların farklı dozlarını kullanan katılımcı sayıları doz-cevap ilişkisini incelemeye imkan verecek yeterlilikte olmadığı için kayıtlar “kullanıyor” veya “kullanmıyor” şeklinde kategorik olarak oluşturuldu, ilaç dozuna dair gruplandırma yapılmadı. İlaç

sınıfları için ATC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification-Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması) kodları dikkate alındı.

Tablo 3.3. Kullanılan ilaçların ATC sınıflaması

ATC Kodu	Sınıflama
B01AC	Platelet agregasyon inhibitörleri
C03	Diüretikler
C07	Beta adrenerjik reseptör blokerleri
C08	Kalsiyum kanal blokerleri
C09	Renin - anjiyotensin sistemi ilaçları
C10AA	Statinler - HMG KoA redüktaz inhibitörleri
C10AB	Fibratlar - PPARα agonistleri
N02BA	Salisilik asit ve türevleri

3.3. Kan Örneklerin Toplanması

Katılımcıların venöz kan örnekleri 8-10 saatlik açlık sonrası etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Kan örnekleri 4°C ve 2000 x g'de 10 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Kalan kısım, beyaz kan hücreleri (buffy coat) tabakası atıldıktan sonra eşit hacimde serum fizyolojik ile 3 kez yıkanarak eritrosit numuneleri elde edildi. Plazma ve eritrosit numuneleri yağ asidi ölçüm çalışmalarına kadar –80°C'de muhafaza edildi. Numune toplama ve ölçüm işlemleri yapılırken numunenin hangi gruba ait olduğu bilgisi saklanmıştır (hastalık tanısına kör olarak çalışılmıştır).

3.4. Plazma ve Eritrosit Örneklerinden Yağ Asidi Ölçümü

3.4.1. Plazma Örnekleri

Çalışma kanlarından elde edilen ve -80°C'de saklanan plazma örnekleri oda sıcaklığında 30 dk boyunca çözünmeye bırakıldı. Yağ ekstraksiyon işlemi Bligh ve Dyer tarafından geliştirilen yöntem üzerinde değişiklik yapılarak gerçekleştirildi (176). Çözünen örneklerden 100 µL alınıp 25 µL iç standart çözeltisi eklendikten sonra 500 µL kloroform ve 1 ml metanol ilave edilerek 10 saniye çalkalandı. Ardından 500 µL kloroform ve 500 µL distile su ilave edilerek 90 saniye karıştırıldı. Organik fazın elde edilmesi için 4°C ve 4500 x g'de 10 dk santrifüj edildi. Organik faz (kloroform

fazı) alınıp kalan kısma 500 µL kloroform ilave edilerek ekstraksiyon işlemi tekrarlandı. İkinci ekstraksiyondan sonra organik fazlar birleştirildi ve numuneler azot altında kuruluğa kadar uçuruldu. Sonrasında yağ asitlerini metil esterleri haline getirmek için tüplere, 1 ml %10 BF_3 ve 1 ml n-hekzan eklenip ağzı sıkıca kapatılarak 90°C'ye ayarlı blok ısıtıcıda 90 dk tutuldu (177, 178). Tüplerin oda sıcaklığında soğuması beklendikten sonra 1 ml distile su eklenip 3 dk vorteksle karıştırıldı ve hekzan fazı alındı. Çözücü azot altında kuruluğa kadar uçurulduktan sonra 50 µl hekzanda çözdürülüp GC-MS cihazına yüklemek üzere özel cam tüplere alındı.

3.4.2. Eritrosit Örnekleri

Analiz edilmek üzere -80°C'de muhafaza edilen eritrosit örnekleri oda sıcaklığında 30 dk boyunca çözünmeye bırakıldı. Sonrasında hemoliz işlemi için, 500 µL örnek üzerine 10 ml distile su eklendi, -80°C'de 5 dk bekletildi. Ardından 4°C ve 5500 x g'de 1 saat süreyle santrifüj edildi. Su fazı atılıp tekrar 10 ml distile su ilave edilmesini takiben 4°C ve 5500 x g'de 10 dk santrifüj edilerek yıkama işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem ikinci kez tekrarlandıktan sonra su fazı atıldı. Ardından, plazma örnekleri için yukarıda açıklanan basamaklar sırasıyla uygulanarak numuneler GC-MS cihazına yüklemek üzere viallere alındı (177, 178).

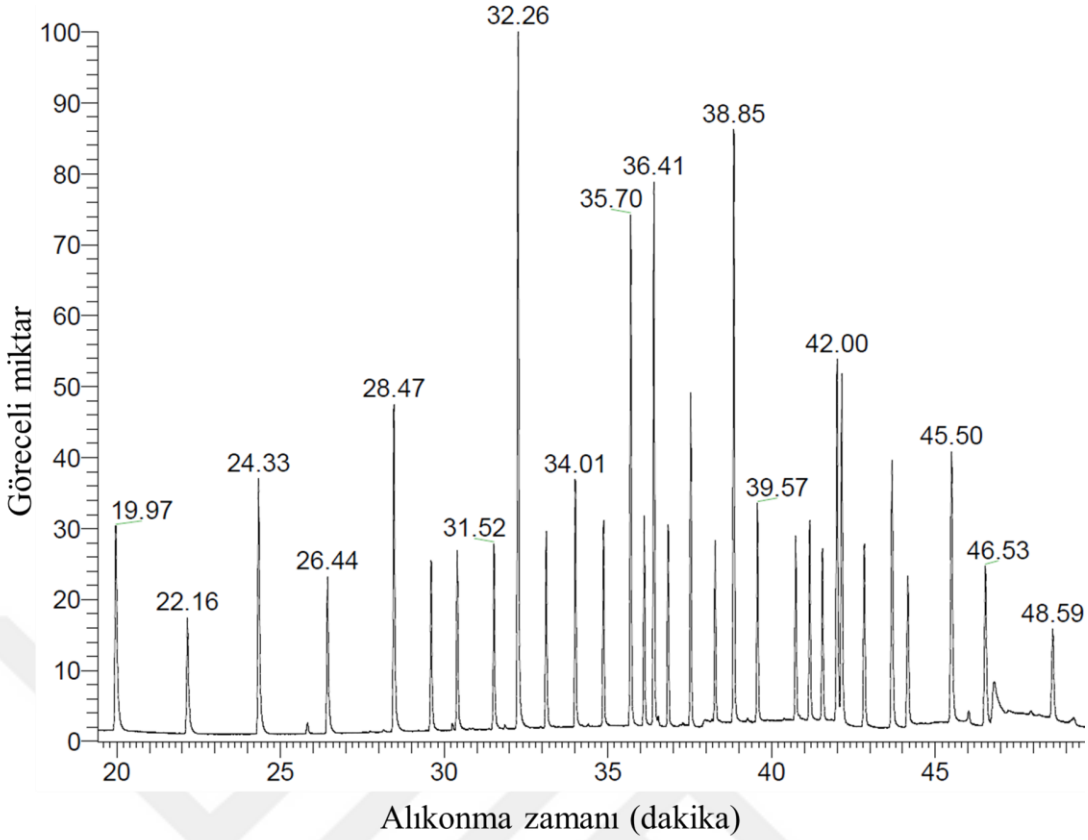
3.4.3. GC-MS Analiz Koşulları

GC-MS cihazında (Trace 1300 ve TSQ Duo, Thermo Scientific), TRFAME (Thermo Scientific) kolonu kullanılarak yağ asidi analizi gerçekleştirildi. Siyanopropilfenil bazlı, polar özellikli bu kapiler kolon, yağ asidi metil esterleri analizi için tasarlanmıştır. Kolon uzunluğu: 120 m; kolon iç çapı: 0,25 mm; film kalınlığı: 0,25 µm'dir.

Cihaz ve kolon üreticisi firmanın kullanım talimatlarının yanı sıra literatürdeki örnekler de dikkate alınarak deneme çalışmaları gerçekleştirildi ve analiz koşulları belirlendi (179-182). Kolon sıcaklığı 100 °C'de 1 dk tutulduktan sonra 4°C/dk hızla 240 °C'ye çıkarıldı ve 240°C'de 30 dk tutuldu. Taşıyıcı gazın (helyum) akış hızı 1,2 ml/dk ve algılayıcı sıcaklığı 240°C olarak ayarlandı. Uygulama 20:1 split oranı ile verildi.

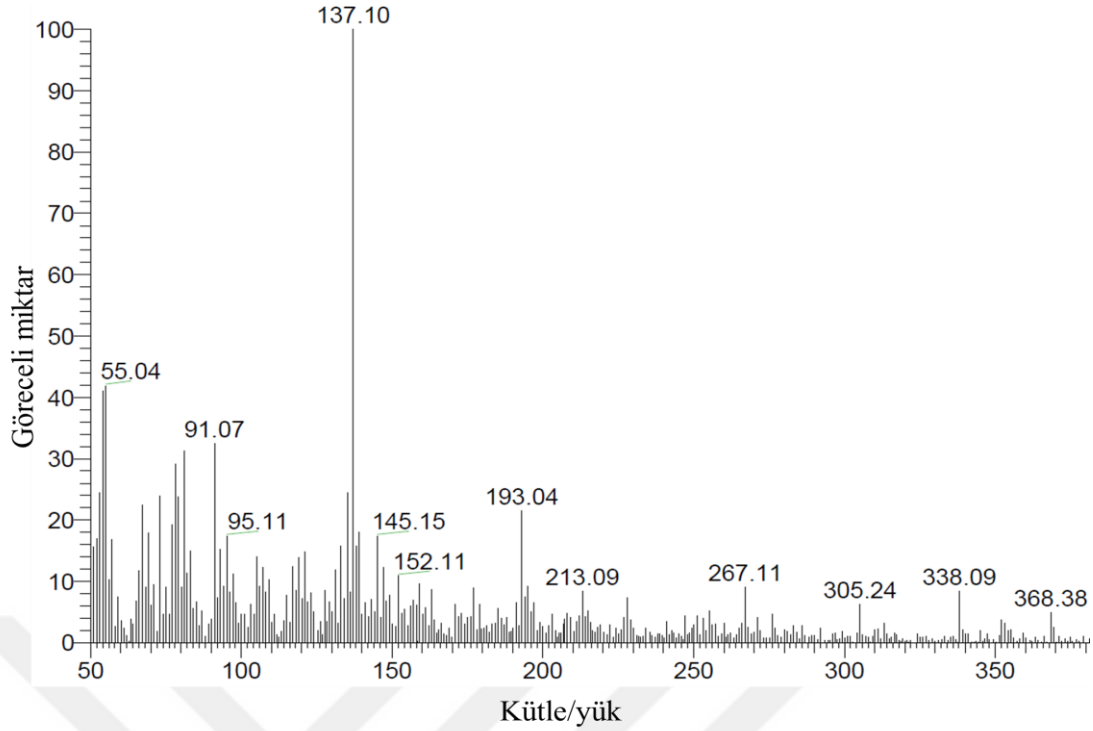
3.5. GC-MS Verilerinin İşlenmesi

GC-MS cihazının kayıtlı kütüphane verileri, kromatogram ve spektrum değerlerine göre tespit ettiği pik değerleri excel formatında raporlandı. Numunelerde bulunan tüm yağ asitleri ve miktar ifadesi olan pik değerleri; raporlanan veriler, cihaz kütüphanesi ve standart yağ asidi karışımına ilişkin kromatogram (Şekil 3.1) ve kütle spektrumu (Şekil 3.2) ışığında tespit edilerek kaydedildi. Her numunenin içinde yer alan iç standart yağ asidi, ölçüm işleminin doğruluğunu test etmek için kullanıldı. Kompozisyon değişikliklerinin izlenmesini kolaylaştırmak için, kaydedilen her bir yağ asidi miktarı (pik değeri) toplam yağ asidi miktarına oranlanarak değerler yüzde ağırlık/ağırlık (% a/a) olarak hesaplandı.



Dakika	Yağ Asidi (Metil Esteri)	Dakika	Yağ Asidi (Metil Esteri)
22,16	Undekanoik asit (C11:0)	38,28	Gama-linolenik asit (C18:3n6)
24,33	Dodekanoik asit (C12:0)	38,85	Araşidik asit (C20:0)
26,44	Tridekanoik asit (C13:0)	39,25	Linolenik asit (C18:3n3)
28,47	Miristik asit (C14:0)	39,57	Eikosenoik asit (C20:1n9)
29,60	Miristoleik asit (C14:1)	40,74	Eikozadienoik asit (C20:2n6)
30,40	Pentadekanoik asit (C15:0)	41,17	Heneikozanoik asit (C21:0)
31,52	Pentadekenoik asit (C15:1)	41,55	Eikozatrienoik asit (C20:3n6)
32,26	Palmitik asit (C16:0)	42,00	Behenik asit (C22:0)
33,12	Palmitoleik asit (C16:1)	42,14	Araşidonik asit (C20:4n6)
34,01	Heptadekanoik asit (C17:0)	42,83	Erusik asit (C22:1n9)
34,87	Heptadekenoik asit (C17:1)	43,68	Trikozanoik asit (C23:0)
35,70	Stearik asit (C18:0)	44,16	Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)
36,11	Elaidik asit (C18:1n9t)	45,50	Tetrakozanoik asit (C24:0)
36,41	Oleik asit (C18:1n9c)	46,53	Tetrakozenoik asit (C24:1n9)
36,84	Linolelaidik asit (C18:2n6t)	48,59	Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)

Şekil 3.1. Yağ asidi standart karışımına ait kromatogram ve alıkonma zamanları



Şekil 3.2. Yağ asidi standart karışımının kütle spektrumu

3.6. Yağ Asidi Türlerinin Gruplandırılması ve Omega 3 İndeksi

Doymamışlık derecesinin hastalıklar üzerindeki etkisini incelemek maksadıyla, yağ asitleri doymamışlık derecelerine göre gruplandırılıp yüzdeleri toplanarak; doymuş yağ asitleri toplamı, tekli doymamış yağ asitleri toplamı ve çoklu doymamış yağ asitleri toplamı yüzdeleri belirlendi. Ayrıca n-3 türevi yağ asitlerinin kalp damar sağlığı ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi için, EPA ve DHA yüzdelerinin toplanmasıyla Omega 3 İndeksi elde edildi (118).

3.7. Yağ Asidi Verileriyle Desatüraz İndekslerinin Hesaplanması

Yağ asidi kompozisyonunun oluşmasında etkili olan yağ asidi desatüraz enzim aktivitelerinin, hastalık grupları ile kontrol grubu arasında farklılık gösterip göstermediğinin tespiti için SCD, D6D ve D5D indeksleri hesaplandı. Bu hesaplamada aşağıdaki oranlar kullanıldı (77, 78, 106):

- SCD için OA / SA (18:1n-9/18:0)
- D6D için DGLA / LA (20:3n-6/18:2n-6)
- D5D için AA / DGLA (20:4n-6/20:3n-6)

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada bağımsız örneklemlerin karşılaştırmasında gerekli olan n sayısının hesaplanması için literatürden faydalanarak; tip 1 hata miktarı (alfa) 0,05 olarak, testin gücü (1-beta) 0,90 ve etki büyüklüğü 0,69 olarak belirlendi. Bu koşullar doğrultusunda gruplar arası kıyaslamada anlamlı sonuç elde edilebilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her grup için 45 olarak hesaplandı. Laboratuvar süreçlerinde yaşanabilecek örnek kaybı riski nedeniyle gruplara gerekli minimum sayıdan daha fazla sayıda katılımcı dahil edildi.

Tespit edildiği numune sayısı istatistiksel analiz yapmaya yeterli olmayan yağ asitleri için istatistiksel analiz yapılamadı. Plazma ve eritrosit veri setleri bağımsız şekilde oluşturuldu ve iki veri setinde de hastalık grupları kontrol grubuyla istatistiksel anlamlılık açısından ayrı ayrı karşılaştırıldı. Her hastalık grubunun kontrol grubuyla bağımsız örneklem olarak kıyaslanması; yağ asitleri, Omega 3 İndeksi, desatüraz enzim (SCD, D6D, D5D) indeksleri, doymuş yağ asitleri toplamı, tekli doymamış yağ asitleri toplamı ve çoklu doymamış yağ asitleri toplamı parametreleri açısından gerçekleştirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Bağımsız iki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık, verilerin normal dağılıp dağılmamasına göre bağımsız örneklem *t* testi (*independent sample t test*) veya Mann-Whitney U testi kullanılarak test edildi. Normal dağılıma uyan verilere ait betimleyici istatistikler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan veriler ortanca olarak sunuldu.

Hastaların kullandığı ilaçların yağ asitleri üzerine etkisini incelemek için ikili (binominal) lojistik regresyon analizi yapıldı. Bunun için her bir yağ asidinin örneklem ortalaması hesaplandıktan sonra, numunelere ait değerler ortalamaya göre düşük ve yüksek olarak kategorik değişkene dönüştürüldü. Etkisi incelenen ilaç sınıfları, kullanma ve kullanmama şeklinde kategorik olarak ifade edilerek bağımsız değişken verileri elde edildi. Bağımlı değişken olarak yağ asidi, bağımsız değişkenler olarak ilaç kullanım durumu verileri seçilerek analiz gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizlerde, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 23 paket programı kullanıldı, $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin görselleştirilmesi Microsoft Excel ve GraphPad Prism 9 paket programlarıyla gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında, toplam 314 katılımcının eritrosit ve plazma numuneleri yağ asidi kompozisyonu açısından analiz edildi. Laboratuvar çalışmaları sırasında yaşanan numune kayıpları nedeniyle tüm katılımcıların hem plazma hem de eritrosit örneklerinin analiz edilmesi mümkün olmadı. Toplamda 274 plazma ve 288 eritrosit numunesinin yağ asidi kompozisyon analizi gerçekleştirildi. Katılımcıların 248 tanesinin hem plazma hem de eritrosit örneği analiz edildi. Plazma ve eritrosit analizlerine dair bulgular ayrı ayrı sunuldu.

4.1. Eritrosit Çalışmasına Dair Bulgular

4.1.1. Demografik Bilgiler

Katılımcılara ait demografik bilgiler aşağıda tablo halinde sunuldu (Tablo 4.1). Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi [ağırlık (kg) / boy^2 (m^2)] açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İlaç kullanımı açısından, kontrol grubunun ilaç kullanmıyor olmasının haricinde, kalp yetmezliği grubunda diüretik kullanımı koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ($\chi 2$=68,864; p<0,001) bir şekilde daha yüksek bulundu. Kategorik veriler sayı ve yüzde “n (%)” sürekli veriler ortalama ve standart sapma “ort ± ss” şeklinde ifade edildi.

Tablo 4.1. Katılımcılara ait demografik bilgiler (eritrosit çalışması)

	KAH (n=100)	**HT** (n=69)	**KY** (n=53)	**Kontrol** (n=66)
Yaş	54,64 ± 9,71	55,03 ± 7,60	55,26 ± 11,04	52,05 ± 9,71
BKİ	27,89 ± 2,51	28,10 ± 2,41	27,28 ± 2,03	27,36 ± 2,51
Cinsiyet				
Kadın	26 (26)	22 (32)	15 (28)	23 (35)
Erkek	74 (74)	47 (68)	38 (72)	43 (65)
İlaç kullanımı				
ADE inh./ARB	64 (64)	55 (80)	39 (74)	0
Asetil salisilik asit	57 (57)	47 (68)	29 (54)	0
Beta bloker	69 (69)	51 (73)	44 (83)	0
Diüretik	12 (12)	9 (13)	37 (70)	0
Fibratlar	3 (3)	6 (9)	3 (6)	0
Statinler	68 (68)	48 (71)	29 (55)	0
Kalsiyum kanal blokeri	17 (17)	13 (19)	10 (19)	0
Klopidogrel	64 (64)	45 (65)	36 (68)	0

KAH: Koroner arter hastalığı; HT: Hipertansiyon; KY: Kalp yetmezliği; n: Katılımcı sayısı; BKİ: Beden kitle indeksi; ADE inh./ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri
Kategorik veriler sayı ve yüzde "n (%)" sürekli veriler ortalama ve standart sapma "ort ± ss" şeklinde ifade edildi.

4.1.2. Koroner Arter Hastalığı – Kontrol Grubu

Doymuş Yağ Asitleri

Pentadekanoik asit, PA ve SA yüzdeleri koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, tridekanoik asit düzeyi ise düşük bulundu. Miristik asit, araşidik asit, behenik asit ve lignoserik asit açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Koroner arter hastalarında toplam doymuş yağ asidi yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun eritrosit doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Tridekanoik asit (C13:0)	KAH	69	0,535	896	-2,522	**0,012***
	Kontrol	37	0,717			
Miristik asit (C14:0)	KAH	100	0,155	3086	-0,706	0,480
	Kontrol	66	0,140			
Pentadekanoik asit (C15:0)	KAH	84	0,034	1580	-3,933	**<0,001*** **
	Kontrol	61	0,020			
Palmitik asit (C16:0)	KAH	100	24,009	2116	-3,907	**<0,001*** **
	Kontrol	66	22,854			
Stearik asit (C18:0)	KAH	100	18,892	2635	-2,194	**0,034***
	Kontrol	66	18,482			
Araşidik asit (C20:0)	KAH	98	0,110	3005	-0,768	0,443
	Kontrol	66	0,071			
Behenik asit (C22:0)	KAH	98	0,774	3158	-0,255	0,799
	Kontrol	66	0,760			
Lignoserik asit (C24:0)	KAH	100	2,658	3265	-0,115	0,908
	Kontrol	66	2,608			
Doymuş yağ asidi toplamı	KAH	100	46,084	2634	-2,198	**0,028***
	Kontrol	66	45,393			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; *** p<0,001

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri hem her bir yağ asidi yüzdesi açısından hem de tekli doymamış yağ asidi yüzdelerinin toplamı açısından koroner arter hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Ancak erusik asit ve nervonik asit için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun eritrosit tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Palmitoleik asit (C16:1n7)	KAH	83	0,055	1208	-4,909	**<0,001*** **
	Kontrol	57	0,028			
Oleik asit (C18:1n9c)	KAH	100	14,567	1796	-4,963	**<0,001*** **
	Kontrol	66	13,289			
Eikosenoik asit (C20:1n9)	KAH	94	0,032	2264	-2,905	**0,004****
	Kontrol	66	0,025			
Erusik asit (C22:1n9)	KAH	97	0,033	2627	-1,941	0,052
	Kontrol	66	0,025			
Nervonik asit (C24:1n9)	KAH	99	3,062	2726	-1,652	0,098
	Kontrol	65	2,722			
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	KAH	100	17,843	1857	-4,761	**<0,001*** **
	Kontrol	66	16,432			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ** p<0,01; *** p<0,001

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Kontrol grubu ile koroner arter hastalığı grubu verileri istatistiksel anlamlılık açısından karşılaştırıldığında, çoklu doymamış yağ asitleri arasındaki fark tek yönlü değildi; GLA, eikozadienoik asit, DGLA ve AA düzeyleri koroner arter hastalığında kontrole kıyasla yüksek olma eğilimindeyken LA, EPA ve DHA düzeyleri kontrol grubundan daha düşük bulundu. Ancak bu farklılıklar sadece LA ve DHA bakımından istatistiksel olarak anlamlıydı. Çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun eritrosit çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Linoleik asit (C18:2n6c)	KAH	100	11,877	1633	-5,500	**<0,001*** **
	Kontrol	66	14,215			
γ–Linolenik asit (C18:3n6)	KAH	43	0,010	667	-0,859	0,390
	Kontrol	35	0,009			
Eikozadienoik asit (C20:2n6)	KAH	82	0,223	2164	-1,954	0,053
	Kontrol	65	0,121			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)	KAH	100	1,654	3083	-0,716	0,474
	Kontrol	66	1,576			
Araşidonik asit (C20:4n6)	KAH	100	17,767	3185	-0,379	0,704
	Kontrol	66	17,219			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)	KAH	84	0,120	2451	-0,763	0,445
	Kontrol	63	0,168			
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	KAH	81	3,480	2011	-2,447	**0,025***
	Kontrol	65	3,555			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	KAH	100	36,653	1999	-4,293	**<0,001*** **
	Kontrol	66	37,929			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; *** p<0,001

Omega 3 İndeksi

Omega 3 İndeksi, koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun Omega 3 İndeksi açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Omega 3	KAH	100	3,562	2661	-2,108	**0,034***
	Kontrol	66	3,938			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05

Yağ Asidi Desatüraz Enzim Aktiviteleri

Hesaplanan SCD indeksinin koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Koroner arter hastalığı grubuna ait D6D ve D5D indeksleri, kontrol grubuna kıyasla yüksek olma eğiliminde olsa da bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
SCD indeksi	KAH	100	0,783	2398	-2,976	**0,003****
	Kontrol	66	0,733			
D6D indeksi	KAH	100	0,118	3088	-0,700	0,484
	Kontrol	66	0,116			
D5D indeksi	KAH	100	10,867	3252	-0,158	0,874
	Kontrol	66	10,526			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ** p<0,01

4.1.3. Hipertansiyon – Kontrol Grubu

Doymuş Yağ Asitleri

Tridekanoik asit haricindeki doymuş yağ asidi yüzdeleri hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki farklılıklar, miristik asit, SA ve araşidik asit haricindeki veriler için istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun eritrosit doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Tridekanoik asit (C13:0)	HT	57	0,457	741	-2,426	**0,015***
	Kontrol	37	0,717			
Miristik asit (C14:0)	HT	69	0,187	1677	-2,641	0,008
	Kontrol	66	0,140			
Pentadekanoik asit (C15:0)	HT	53	0,066	832	-4,457	**<0,001****
	Kontrol	61	0,020			
Palmitik asit (C16:0)	HT	69	24,844	1146	-4,978	**<0,001****
	Kontrol	66	22,854			
Stearik asit (C18:0)	HT	69	18,686	2027	-1,100	0,271
	Kontrol	66	18,482			
Araşidik asit (C20:0)	HT	68	0,117	2055	-0,841	0,400
	Kontrol	66	0,110			
Behenik asit (C22:0)	HT	68	0,906	1584	-2,937	**0,003****
	Kontrol	66	0,774			
Lignoserik asit (C24:0)	HT	69	3,015	1519	-3,337	**0,001****
	Kontrol	66	2,658			
Doymuş yağ asidi toplamı	HT	69	47,228	1389	-3,909	**<0,001****
	Kontrol	66	45,393			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Eikosenoik asit ve erusik asit haricindeki tekli doymamış yağ asitleri, hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Tekli doymamış yağ asitleri toplamı da aynı şekilde hipertansiyon grubunda kontrole kıyasla yüksekti. İki grup arasındaki farklılıklar erusik asit haricindeki değerler bakımından istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun eritrosit tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Palmitoleik asit (C16:1n7)	HT	64	0,095	761	-5,52	**<0,001*** **
	Kontrol	57	0,028			
Oleik asit (C18:1n9c)	HT	69	14,920	1102	-5,172	**<0,001*** **
	Kontrol	66	13,289			
Eikosenoik asit (C20:1n9)	HT	67	0,025	1713	-2,241	**0,025***
	Kontrol	66	0,030			
Erusik asit (C22:1n9)	HT	67	0,024	2642	-1,939	0,053
	Kontrol	66	0,033			
Nervonik asit (C24:1n9)	HT	65	3,186	1269	-3,928	**<0,001*** **
	Kontrol	65	2,722			
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	HT	69	18,235	1048	-5,410	**<0,001*** **
	Kontrol	66	16,432			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; *** p<0,001

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Eikozadienoik asit haricindeki çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak iki grubun GLA, eikozadienoik asit ve EPA yüzdeleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamdı bulunmadı. Çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı hipertansiyon grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük tespit edildi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun eritrosit çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Linoleik asit (C18:2n6c)	HT	69	11,012	857	-6,250	**<0,001*** **
	Kontrol	66	14,215			
γ–Linolenik asit (C18:3n6)	HT	36	0,009	485	-1,668	0,095
	Kontrol	35	0,011			
Eikozadienoik asit (C20:2n6)	HT	53	0,178	1540	-0,987	0,323
	Kontrol	65	0,121			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)	HT	66	1,356	1714	-2,112	**0,034***
	Kontrol	66	1,576			
Araşidonik asit (C20:4n6)	HT	68	13,302	1652	-2,635	**0,009****
	Kontrol	66	17,219			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)	HT	63	0,120	1694	-1,417	0,156
	Kontrol	63	0,187			
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	HT	51	3,398	1254	-2,244	**0,021***
	Kontrol	65	3,555			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	HT	69	35,298	1085	-5,247	**<0,001*** **
	Kontrol	66	37,929			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Omega 3 İndeksi

Omega 3 İndeksi, hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük tespit edildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun Omega 3 İndeksi açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Omega 3	HT	69	3,033	1678	-2,637	**0,008****
	Kontrol	66	3,578			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ** p<0,01

Yağ Asidi Desatüraz Enzim Aktiviteleri

Yağ asidi desatüraz enzim aktivitelerinin göstergesi olan indekslerden, SCD indeksi hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak D6D ve D5D indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
SCD indeksi	HT	69	0,811	1259	-4,481	**<0,001*** **
	Kontrol	66	0,733			
D6D indeksi	HT	66	0,123	2028	-0,683	0,495
	Kontrol	66	0,116			
D5D indeksi	HT	66	10,867	2148	-0,137	0,891
	Kontrol	66	10,426			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: *** p<0,001

4.1.4. Kalp Yetmezliği – Kontrol Grubu

Doymuş Yağ Asitleri

Kalp yetmezliği ve kontrol gruplarının doymuş yağ asitleri açısından kıyaslanmasında SA ve araşidik asit haricindeki tüm yağ asitleri için iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre tridekanoik asit yüzdesinin daha yüksek, diğer yağ asidi yüzdeleri ve doymuş yağ asidi yüzdeleri toplamı ise daha düşüktü (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun eritrosit doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Tridekanoik asit (C13:0)	KY	46	0,346	476	-3,436	**0,001****
	Kontrol	37	0,717			
Miristik asit (C14:0)	KY	53	0,163	1367	-2,042	**0,046***
	Kontrol	66	0,140			
Pentadekanoik asit (C15:0)	KY	43	0,076	629	-4,505	**<0,001*****
	Kontrol	61	0,020			
Palmitik asit (C16:0)	KY	53	24,575	935	-4,352	**<0,001*****
	Kontrol	66	22,854			
Stearik asit (C18:0)	KY	53	18,482	1700	-0,262	0,793
	Kontrol	66	18,193			
Araşidik asit (C20:0)	KY	53	0,110	1593	-0,834	0,404
	Kontrol	66	0,052			
Behenik asit (C22:0)	KY	51	0,818	1317	-2,011	**0,048***
	Kontrol	66	0,774			
Lignoserik asit (C24:0)	KY	53	2,851	1348	-2,144	**0,041***
	Kontrol	66	2,658			
Doymuş yağ asidi toplamı	KY	53	46,241	1174	-3,074	**0,002****
	Kontrol	66	45,393			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Palmitoleik asit, OA, nervonik asit, eikosenoik asit ve tekli doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Erusik asit düzeyi kalp yetmezliği grubunda daha düşük olma eğilimindeydi, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun eritrosit tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Palmitoleik asit (C16:1n7)	KY	51	0,191	450	-6,176	**<0,001*** **
	Kontrol	57	0,028			
Oleik asit (C18:1n9c)	KY	53	14,346	942	-4,315	**<0,001*** **
	Kontrol	66	13,289			
Eikosenoik asit (C20:1n9)	KY	53	0,036	1079	-3,582	**0,001****
	Kontrol	66	0,025			
Erusik asit (C22:1n9)	KY	49	0,027	1268	-1,974	0,053
	Kontrol	66	0,033			
Nervonik asit (C24:1n9)	KY	51	3,224	1053	-3,362	**0,001****
	Kontrol	65	2,722			
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	KY	53	18,075	813	-5,005	**<0,001*** **
	Kontrol	66	16,431			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ** p<0,01; *** p<0,001

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Kalp yetmezliği ve kontrol grupları arasında GLA, DGLA ve EPA için istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Eikozadienoik düzeyi kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, diğer çoklu doymamış yağ asidi düzeyleri ve çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı ise daha düşük bulundu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun eritrosit çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Linoleik asit (C18:2n6c)	KY	53	12,126	761	-5,283	**<0,001*** **
	Kontrol	66	14,215			
γ–Linolenik asit (C18:3n6)	KY	29	0,009	383	-1,679	0,093
	Kontrol	35	0,011			
Eikozadienoik asit (C20:2n6)	KY	46	0,205	1132	-2,173	**0,030***
	Kontrol	65	0,121			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)	KY	51	1,576	1579	-0,572	0,568
	Kontrol	66	1,811			
Araşidonik asit (C20:4n6)	KY	53	14,801	1011	-3,946	**0,021***
	Kontrol	66	17,219			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)	KY	50	0,120	1375	-1,156	0,248
	Kontrol	63	0,219			
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	KY	44	3,260	1093	-2,081	**0,039***
	Kontrol	65	3,555			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	KY	53	35,878	967	-4,181	**<0,001*** **
	Kontrol	66	37,929			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; *** p<0,001

Omega 3 İndeksi

Omega 3 İndeksi, kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun Omega 3 İndeksi açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Omega 3	KY	53	3,440	1296	-2,422	**0,034***
	Kontrol	66	3,578			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05

Yağ Asidi Desatüraz Enzim Aktiviteleri

Kalp yetmezliği grubunda, SCD indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. D6D ve D5D indeksleri için gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
SCD indeksi	KY	53	0,804	945	-4,299	**<0,001*** **
	Kontrol	66	0,733			
D6D indeksi	KY	51	0,140	1409	-1,506	0,068
	Kontrol	66	0,116			
D5D indeksi	KY	51	9,791	1495	-1,033	0,301
	Kontrol	66	10,867			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: *** p<0,001

4.2. Plazma Çalışmasına Dair Bulgular

4.2.1. Demografik Bilgiler

Katılımcılara dair demografik bilgiler aşağıda tablo olarak sunuldu (Tablo 4.17). Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi [ağırlık (kg) / boy^2 (m^2)] bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İlaç kullanımı açısından, kontrol grubunun ilaç kullanmıyor olmasının haricinde, kalp yetmezliği grubunda diüretik kullanımı koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ($\chi2$=60,539; p<0,001) bir şekilde daha yüksek, klopidogrel kullanımı ise yine diğer iki gruba göre daha düşük ($\chi2$=8,121; p<0,05) bulundu. Kategorik veriler sayı ve yüzde "n (%)" sürekli veriler ortalama ve standart sapma "ort ± ss" şeklinde ifade edildi.

Tablo 4.17. Katılımcılara ait demografik bilgiler (plazma çalışması)

	KAH (n=95)	**HT** (n=62)	**KY** (n=51)	**Kontrol** (n=58)
Yaş	54,31 ± 9,14	54,34 ± 7,57	51,17 ± 10,02	54,25 ± 12,09
BKİ	28,03 ± 2,56	28,04 ± 2,43	27,19 ± 2,58	27,32 ± 2,10
Cinsiyet				
Kadın	27 (28)	19 (31)	14 (28)	21 (36)
Erkek	68 (72)	43 (69)	37 (72)	37 (64)
İlaç kullanımı				
ADE inh./ARB	61 (64)	53 (79)	36 (71)	0
Asetil salisilik asit	55 (57)	44 (66)	27 (53)	0
Beta bloker	66 (69)	50 (75)	42 (83)	0
Diüretik	12 (13)	10 (15)	35 (69)	0
Fibratlar	3 (3)	6 (9)	2 (4)	0
Statinler	64 (67)	46 (69)	28 (55)	0
Kalsiyum kanal blokeri	17 (18)	13 (19)	9 (18)	0
Klopidogrel	52 (54)	39 (58)	17 (33)	0

KAH: Koroner arter hastalığı; HT: Hipertansiyon; KY: Kalp yetmezliği; n: Katılımcı sayısı; BKİ: Beden kitle indeksi; ADE inh./ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri
Kategorik veriler sayı ve yüzde "n (%)" sürekli veriler ortalama ve standart sapma "ort ± ss" şeklinde ifade edildi.

4.2.2. Koroner Arter Hastalığı – Kontrol Grubu

Doymuş Yağ Asitleri

Plazma doymuş yağ asitleri genel olarak koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olma eğiliminde bulundu. Ancak iki grup arasındaki fark sadece pentadekanoik asit için istatistiksel açıdan anlamlıydı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Tridekanoik asit (C13:0)	KAH	49	0,008	550	-1,210	0,226
	Kontrol	27	0,010			
Miristik asit (C14:0)	KAH	96	0,627	2575	-1,111	0,267
	Kontrol	60	0,569			
Pentadekanoik asit (C15:0)	KAH	93	0,102	2159	-2,358	**0,018***
	Kontrol	60	0,036			
Palmitik asit (C16:0)	KAH	96	25,399	2396	-1,763	0,078
	Kontrol	60	24,629			
Stearik asit (C18:0)	KAH	96	10,404	2706	-0,634	0,526
	Kontrol	60	10,532			
Araşidik asit (C20:0)	KAH	85	0,218	1870	-1,162	0,245
	Kontrol	50	0,149			
Behenik asit (C22:0)	KAH	91	0,086	2522	-0,282	0,778
	Kontrol	57	0,073			
Lignoserik asit (C24:0)	KAH	86	0,166	2226	-0,588	0,557
	Kontrol	55	0,147			
Doymuş yağ asidi toplamı	KAH	96	38,144	2462	-1,523	0,128
	Kontrol	60	36,775			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p<0,05$

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Plazma tekli doymamış yağ asitleri ayrı ayrı ve toplam olarak koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki

fark OA, eikosenoik asit ve tekli doymamış yağ asidi toplamı için istatistiksel olarak anlamlı iken palmitoleik asit, erusik asit ve nervonik asit için anlamlı değildi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Palmitoleik asit (C16:1n7)	KAH	95	1,077	2338	-1,726	0,084
	Kontrol	59	0,767			
Oleik asit (C18:1n9c)	KAH	96	19,315	2160	-2,623	**0,009****
	Kontrol	60	17,677			
Eikosenoik asit (C20:1n9)	KAH	71	0,018	820	-2,838	**0,005****
	Kontrol	35	0,015			
Erusik asit (C22:1n9)	KAH	85	0,039	1859	-1,884	0,060
	Kontrol	54	0,029			
Nervonik asit (C24:1n9)	KAH	91	0,391	1984	-2,094	0,074
	Kontrol	55	0,184			
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	KAH	96	21,234	2019	-3,136	**0,002****
	Kontrol	60	18,617			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ** p<0,01

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Koroner arter hastalığı ve kontrol gruplarının plazma çoklu doymamış yağ asidi yüzdelerinin kıyaslanmasında LA düzeyi ve çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı hastalık grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Diğer çoklu doymamış yağ asitleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Linoleik asit (C18:2n6c)	KAH	96	29,227	1862	-3,708	**<0,001*** **
	Kontrol	60	32,557			
γ–Linolenik asit (C18:3n6)	KAH	84	0,250	2087	-0,790	0,430
	Kontrol	54	0,163			
Eikozadienoik asit (C20:2n6)	KAH	92	0,028	2247	-0,784	0,433
	Kontrol	53	0,027			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)	KAH	96	1,486	2666	-0,780	0,436
	Kontrol	60	1,660			
Araşidonik asit (C20:4n6)	KAH	96	7,945	2689	-0,696	0,487
	Kontrol	60	7,844			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)	KAH	81	0,168	1787	-1,636	0,102
	Kontrol	53	0,025			
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	KAH	96	1,004	2518	-1,157	0,247
	Kontrol	59	0,935			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	KAH	96	40,354	1910	-3,533	**<0,001*** **
	Kontrol	60	42,876			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: *** p<0,001

Yağ Asidi Desatüraz Enzim Aktiviteleri

İki grubun desatürasyon indeksleri açısından kıyaslanmasında sadece SCD indeksi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Koroner arter hastalığı grubunun SCD indeksi değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Ancak D6D ve D5D indeksleri için iki grup arasındaki farklılıklar anlamlı değildi (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun plazma desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
SCD indeksi	KAH	96	1,849	2310	-2,076	**0,038***
	Kontrol	60	1,656			
D6D indeksi	KAH	96	0,052	2736	-0,525	0,600
	Kontrol	60	0,050			
D5D indeksi	KAH	96	4,611	2668	-0,772	0,440
	Kontrol	60	4,853			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KAH: koroner arter hastalığı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05

4.2.3. Hipertansiyon – Kontrol Grubu

Doymuş Yağ Asitleri

Hipertansiyon ve kontrol grupları doymuş yağ asitleri açısından karşılaştırıldığında pentadekanoik asit, PA ve doymuş yağ asidi yüzdelerinin toplamı hastalık grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek tespit edildi. Diğer doymuş yağ asitleri açısından hipertansiyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Tridekanoik asit (C13:0)	HT	34	0,008	388	-1,031	0,303
	Kontrol	27	0,010			
Miristik asit (C14:0)	HT	67	0,691	1658	-1,700	0,089
	Kontrol	60	0,569			
Pentadekanoik asit (C15:0)	HT	65	0,123	1404	-2,698	**0,007****
	Kontrol	60	0,036			
Palmitik asit (C16:0)	HT	67	26,719	1232	-3,757	**<0,001*****
	Kontrol	60	24,629			
Stearik asit (C18:0)	HT	67	10,115	1630	-1,835	0,053
	Kontrol	60	10,404			
Araşidik asit (C20:0)	HT	57	0,223	1185	-1,499	0,134
	Kontrol	50	0,149			
Behenik asit (C22:0)	HT	60	0,103	1544	-0,905	0,365
	Kontrol	57	0,073			
Lignoserik asit (C24:0)	HT	57	0,166	1494	-0,428	0,669
	Kontrol	55	0,163			
Doymuş yağ asidi toplamı	HT	67	38,503	1374	-3,071	**0,002****
	Kontrol	60	36,775			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ** p<0,01; *** p<0,001

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Plazma tekli doymamış yağ asitleri hipertansiyon grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olma eğilimindeydi. Bu fark PA, OA, eikosenoik asit ve tekli doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı için istatistiksel olarak anlamlıydı. Erusik asit ve nervonik asit açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Palmitoleik asit (C16:1n7)	HT	67	1,298	1337	-3,127	**0,002****
	Kontrol	59	0,767			
Oleik asit (C18:1n9c)	HT	67	19,234	1573	-2,110	**0,035***
	Kontrol	60	17,677			
Eikosenoik asit (C20:1n9)	HT	47	0,019	564	-2,423	**0,015***
	Kontrol	35	0,015			
Erusik asit (C22:1n9)	HT	55	0,049	1295	-1,152	0,250
	Kontrol	54	0,029			
Nervonik asit (C24:1n9)	HT	58	0,393	1423	-0,988	0,323
	Kontrol	55	0,184			
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	HT	67	21,202	1441	-2,748	**0,006****
	Kontrol	60	18,617			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Hipertansiyon ve kontrol gruplarının plazma çoklu doymamış yağ asidi verilerinin karşılaştırılmasında, LA ve çoklu doymamış yağ asidi toplamı hipertansiyon grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. Diğer çoklu doymamış yağ asitleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Linoleik asit (C18:2n6c)	HT	67	28,389	1079	-4,496	**<0,001*** **
	Kontrol	60	32,557			
γ–Linolenik asit (C18:3n6)	HT	59	0,273	1332	-1,500	0,134
	Kontrol	54	0,163			
Eikozadienoik asit (C20:2n6)	HT	61	0,027	1483	-0,758	0,448
	Kontrol	53	0,027			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)	HT	67	1,660	1919	-0,439	0,660
	Kontrol	60	1,680			
Araşidonik asit (C20:4n6)	HT	67	7,907	1964	-0,222	0,824
	Kontrol	60	7,844			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)	HT	53	0,170	1151	-1,602	0,109
	Kontrol	53	0,025			
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	HT	67	1,026	1894	-0,403	0,687
	Kontrol	59	0,935			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	HT	67	39,385	1035	-4,708	**<0,001*** **
	Kontrol	60	42,876			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: *** p<0,001

Yağ Asidi Desatüraz Enzim Aktiviteleri

Hesaplanan SCD indeksi hipertansiyon grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı, D6D ve D5D indeksleri için iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hipertansiyon grubu ile kontrol grubunun plazma desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
SCD indeksi	HT	67	1,878	1537	-2,284	**0,022***
	Kontrol	60	1,656			
D6D indeksi	HT	67	0,059	1703	-1,483	0,138
	Kontrol	60	0,050			
D5D indeksi	HT	67	4,611	1957	-0,256	0,798
	Kontrol	60	4,710			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); HT: hipertansiyon. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05

4.2.4. Kalp Yetmezliği – Kontrol Grubu

Doymuş Yağ Asitleri

Pentadekanoik asit, PA ve doymuş yağ asidi yüzdeleri toplamı kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Tridekanoik asit, miristik asit, SA, AA, behenik asit ve lignoserik asit verileri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma doymuş yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Tridekanoik asit (C13:0)	KY	28	0,009	264	-1,919	0,055
	Kontrol	27	0,010			
Miristik asit (C14:0)	KY	51	0,692	1318	-1,254	0,210
	Kontrol	60	0,569			
Pentadekanoik asit (C15:0)	KY	49	0,124	1146	-1,974	**0,048***
	Kontrol	60	0,036			
Palmitik asit (C16:0)	KY	51	27,254	847	-4,041	**<0,001*****
	Kontrol	60	24,629			
Stearik asit (C18:0)	KY	51	10,401	1376	-0,911	0,362
	Kontrol	60	10,404			
Araşidik asit (C20:0)	KY	44	0,149	1004	-0,727	0,467
	Kontrol	50	0,182			
Behenik asit (C22:0)	KY	45	0,044	1095	-1,264	0,206
	Kontrol	57	0,073			
Lignoserik asit (C24:0)	KY	42	0,177	1129	-0,189	0,850
	Kontrol	55	0,166			
Doymuş yağ asidi toplamı	KY	51	39,228	1008	-3,089	**0,002****
	Kontrol	60	36,775			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri hem ayrı ayrı hem de yüzdeleri toplamı olarak kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma tekli doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Palmitoleik asit (C16:1n7)	KY	51	1,198	1039	-2,79	**0,005****
	Kontrol	59	0,767			
Oleik asit (C18:1n9c)	KY	51	20,179	1027	-2,976	**0,003****
	Kontrol	60	17,677			
Eikosenoik asit (C20:1n9)	KY	37	0,017	415	-2,619	**0,009****
	Kontrol	35	0,015			
Erusik asit (C22:1n9)	KY	45	0,058	907	-2,164	**0,030***
	Kontrol	54	0,029			
Nervonik asit (C24:1n9)	KY	46	0,583	934	-2,257	**0,024***
	Kontrol	55	0,184			
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	KY	51	21,190	954	-3,408	**0,001****
	Kontrol	60	18,617			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05; ** p<0,01

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Kalp yetmezliği grubunda LA düzeyi ve çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri toplamı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. Ancak GLA, eikozadienoik asit, DGLA, AA, EPA ve DHA asitleri bakımından kalp yetmezliği ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma çoklu doymamış yağ asidi verileri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

Yağ Asidi	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
Linoleik asit (C18:2n6c)	KY	51	27,525	776	-4,462	**<0,001*** **
	Kontrol	60	32,557			
γ–Linolenik asit (C18:3n6)	KY	40	0,256	920	-1,224	0,221
	Kontrol	54	0,163			
Eikozadienoik asit (C20:2n6)	KY	44	0,027	1024	-1,029	0,303
	Kontrol	53	0,029			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)	KY	51	1,462	1274	-1,515	0,130
	Kontrol	60	1,660			
Araşidonik asit (C20:4n6)	KY	51	7,844	1495	-0,207	0,836
	Kontrol	60	7,473			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)	KY	41	0,025	951	-1,033	0,302
	Kontrol	53	0,122			
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	KY	48	0,929	1381	-0,219	0,826
	Kontrol	59	0,935			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	KY	51	39,325	697	-4,929	**<0,001*** **
	Kontrol	60	42,876			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: *** p<0,001

Yağ Asidi Desatüraz Enzim Aktiviteleri

Plazma yağ asidi verileriyle hesaplanan desatüraz enzim indekslerinden SCD indeksi kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Kalp yetmezliği grubunun D6D indeksi kontrol grubuna kıyasla daha düşük, D5D indeksi ise daha yüksek gözlendi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Kalp yetmezliği grubu ile kontrol grubunun plazma desatüraz enzim indeksleri açısından kıyaslanmasına ilişkin Mann-Whitney U testi sonuçları

İndeks adı	Grup	n	Ortanca	Mann-Whitney U İst.	Z İst.	p
SCD indeksi	KY	51	1,871	1112	-2,473	**0,013***
	Kontrol	60	1,656			
D6D indeksi	KY	51	0,050	1514	-0,095	0,925
	Kontrol	60	0,056			
D5D indeksi	KY	51	5,723	1253	-1,639	0,101
	Kontrol	60	4,611			

n: katılımcı sayısı; Ortanca: ağırlık/ağırlık türünden yüzdelik ifadenin ortanca değeri (%); KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: * p<0,05

4.3. Eritrosit ve Plazma Çalışmalarına İlişkin Bulguların Birlikte Gösterimi

Yağ asitleri ve ilgili indeksler bakımından hastalık grupları ile kontrol grubunun kıyaslanmasını görselleştirmek için hastalık gruplarında her bir yağ asidi/indeksin ortalaması ile kontrol grubundaki karşılığı arasındaki fark, kontrol grubu değerine bölünüp sonuç yüzle çarpıldı. Böylece incelenen değerin hastalık grubunda kontrol grubu değerinin yüzde kaçı kadar değiştiği (arttığı veya azaldığı) hesaplandı.

Örneğin, eritrosit DHA sonuçları açısından kalp yetmezliği ve kontrol grubunu kıyaslamak için; $[(DHA_{\text{kalp yetmezliği}}\text{-}DHA_{\text{kontrol}})/DHA_{\text{kontrol}}]x100$ formülüyle [(3,026 - 3,760) / 3,760] x 100 = -19,52 değeri hesaplandı. Hesaplanan -19,52 değeri DHA düzeyinin kalp yetmezliği grubunda, kontrol grubu ortalamasının yüzde 19,52'si kadar daha düşük bulunduğunu ifade etmektedir. Tabloda bu ifade gösterilirken, farkın negatif olması nedeniyle kırmızı renk kullanılmış ve gösterge boyutu bu değeri yansıtan boyutta belirtildi (Tablo 4.30).

Plazma ve eritrosit verilerinin kıyaslanmasında istatistiksel anlamlılık, değişiklik yönü ve değişiklik miktarı bakımından benzer sonuçların yanı sıra uyumlu olmayan sonuçların da saptandı. Tridekanoik asit, miristik asit, pentadekanoik asit, PA, doymuş yağ asitleri toplamı, palmitoleik asit, OA, nervonik asit tekli doymamış yağ asitleri toplamı, LA, DGLA, çoklu doymamış yağ asitleri toplamı, EPA+DHA,

SCD ve D6D indeksi değerlerinin plazma ve eritrosit numunelerinde genel olarak uyumlu olduğu tespit edildi. Buna karşın SA, araşidik asit, behenik asit, lignoserik asit, eikosenoik asit, erusik asit, GLA, eikozadienoik asit, AA, EPA, DHA ve D5D indeksi bakımından plazma ve eritrosit sonuçları tam olarak uyumlu bulunmadı. Doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin hastalık gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, çoklu doymamış yağ asitlerinin ise daha düşük olduğu gözlendi. Özellikle hipertansiyon ve kalp yetmezliği gruplarının eritrosit verilerinde, birçok yağ asidi yüzdesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştiği belirlendi.

Tablo 4.30. Hastalık gruplarının kontrol grubuyla ayrı ayrı kıyaslanmasına ilişkin eritrosit ve plazma bulguları

Yağ Asitleri / İndeksler	ERİTROSİT VERİLERİ			PLAZMA VERİLERİ		
	KAH	HT	KY	KAH	HT	KY
Tridekanoik asit (C13:0)	*	*	**			
Miristik asit (C14:0)			*			
Pentadekanoik asit (C15:0)	***	***	***	*	**	*
Palmitik asit (C16:0)	***	***	***		***	**
Stearik asit (C18:0)	*					
Araşidik asit (C20:0)						
Behenik asit (C22:0)		**	*			
Lignoserik asit (C24:0)		**	*			
Doymuş yağ asidi toplamı	*	***	***		**	**
Palmitoleik asit (C16:1n7)	***	***	***		**	**
Oleik asit (C18:1n9c)	***	***	***	**	*	**
Eikosenoik asit (C20:1n9)	**	*	**	**	*	**
Erusik asit (C22:1n9)						*
Nervonik asit (C24:1n9)		***	**			*
Tekli doymamış yağ asidi toplamı	***	***	***	**	**	**
Linoleik asit (C18:2n6c)	***	***	***	***	***	***
γ–Linolenik asit (C18:3n6)						
Eikosadienoik asit (C20:2n6)			*			
Dihomo-γ-inolenik asit (C20:3n6)		*				
Araşidonik asit (C20:4n6)		**	*			
Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)						
Dokozahekzaenoik asit (C22:6n3)	*	*	*			
Çoklu doymamış yağ asidi toplamı	***	***	***	***	***	***
Omega 3 indeksi	*	**	*			
SCD indeksi	**	***	***	*	*	*
D6D indeksi						
D5D indeksi						

KAH: koroner arter hastalığı; HT: hipertansiyon; KY: kalp yetmezliği. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$
Kırmızı renk: kontrol grubuna göre azalma; yeşil renk: kontrol grubuna göre artış

4.4. İlaçların Yağ Asitlerine Etkisine Dair Bulgular

Seçilen ilaç sınıflarının yağ asidi kompozisyonunu etkileyip etkilemediği; yağ asitleri, doymuş yağ asitleri toplamı, tekli doymamış yağ asitleri toplamı, çoklu doymamış yağ asitleri toplamı, Omega 3, SCD, D6D ve D5D indeksleri üzerinden incelendi. Ancak sadece istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar aşağıda tablolar halinde gösterildi, diğer bulgular tez eki (Ek-3) olarak sunuldu. Eritrosit çalışmasına dair verilerde gruplar arasında anlamlı farklılık daha belirgin olduğu için ve plazma çalışmasına göre daha fazla katılımcıya ait bilgi bulunduğu için ilaçların yağ asidi kompozisyonuna etkisi eritrosit çalışması üzerinden gerçekleştirildi.

β-bloker kullanımının DHA düzeyi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki oluşturduğu gözlendi (Tablo 4.47). Bu etki için göreceli olasılıklar oranı (odss ratio) %95 güven aralığında en az 0,153 en çok 0,966 olmak üzere 0,384 şeklinde tespit edildi. Dolayısıyla, β-bloker kullanma durumunun, DHA yüzdesini en az 0,153 ve en çok 0,966 olmak üzere, 0,384 katına düşürme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu. Ayrıca, trombosit topaklaşmasını önleyen klopidogrel kullanma durumunun, en az 1,067 ve en çok 8,212 olmak üzere DHA yüzdesini 2,96 katına çıkarma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulundu.

Tablo 4.31. Seçilen ilaçların dokozahekzaenoik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	**SH**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Asetil salisilik asit	0,557	0,375	2,205	1	0,138	1,746	0,837 - 3,642
Beta bloker	**-0,956**	**0,471**	**4,133**	**1**	**0,042**	**0,384**	**0,153 - 0,966**
Diüretik	-0,072	0,41	0,031	1	0,86	0,930	0,417 - 2,077
Fibratlar	-0,324	0,708	0,209	1	0,647	0,723	0,180 - 2,898
Statinler	-0,324	0,441	0,541	1	0,462	0,723	0,305 - 1,715
Kalsiyum k. blokeri	0,063	0,445	0,02	1	0,887	1,065	0,445 - 2,550
Klopidogrel	**1,085**	**0,521**	**4,347**	**1**	**0,037**	**2,960**	**1,067 - 8,212**
ADE inh./ARB	0,27	0,394	0,47	1	0,493	1,310	0,606 - 2,833

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,046

Klopidogrel kullanma durumunun, EPA+DHA toplamının ifadesi olan Omega 3 İndeksi değerini en az 1,432 ve en çok 9,162 olmak üzere 3,623 katına çıkarma

olasılığı istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) bulundu. Diğer ilaçların EPA+DHA toplamına anlamlı bir etkisi tespit edilmedi (Tablo 4.48).

Tablo 4.32. Seçilen ilaçların Omega 3 İndeksi üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	**SH**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Asetil salisilik asit	0,172	0,324	0,283	1	0,595	1,188	0,629 - 2,243
Beta bloker	-0,044	0,412	0,011	1	0,915	0,957	0,426 - 2,148
Diüretik	-0,468	0,373	1,576	1	0,209	0,626	0,301 - 1,301
Fibratlar	-0,155	0,64	0,059	1	0,809	0,856	0,244 - 3,004
Statinler	-0,548	0,388	1,997	1	0,158	0,578	0,270 - 1,236
Kalsiyum k.blokeri	-0,171	0,375	0,208	1	0,648	0,843	0,404 - 1,757
Klopidogrel	**1,287**	**0,473**	**7,394**	**1**	**0,007**	**3,623**	**1,432 - 9,162**
ADE inh./ARB	0,11	0,336	0,106	1	0,745	1,116	0,577 - 2,158

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,04

β-bloker kullanma durumunun, D6D indeksini en az 0,159 ve en çok 0,878 olmak üzere 0,373 katına çıkarma olasılığı için p anlamlılık değeri 0,05'ten küçük bulundu. Diğer ilaçların D6D üzerindeki etkisine dair istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmadı (Tablo 4.49).

Tablo 4.33. Seçilen ilaçların D6D indeksi üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	**SH**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Asetil salisilik asit	0,203	0,334	0,371	1	0,543	1,226	0,637 - 2,359
Beta bloker	**-0,985**	**0,436**	**5,099**	**1**	**0,024**	**0,373**	**0,159 - 0,878**
Diüretik	-0,431	0,379	1,291	1	0,256	0,650	0,309 - 1,366
Fibratlar	-0,316	0,66	0,229	1	0,632	0,729	0,200 - 2,659
Statinler	0,323	0,405	0,637	1	0,425	1,381	0,625 - 3,052
Kalsiyum k. blokeri	0,719	0,388	3,423	1	0,064	2,052	0,958 - 4,393
Klopidogrel	0,775	0,482	2,591	1	0,108	2,171	0,845 - 5,58
ADE inh./ARB	0,143	0,345	0,173	1	0,678	1,154	0,587 - 2,270

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,057

D5D indeksini, seçilen ilaçlar içinden sadece klopidogrelin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde etkilediği tespit edildi. Elde edilen bulgular, klopidogrel kullanma durumunun, D5D indeksini %95 güven aralığında, en az 0,069 ve en çok

0,580 olmak üzere 0,2 katına düşürme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) olduğunu gösterdi. Kalsiyum kanal blokeri kullanımının da D5D indeksi üzerinde düşürücü etki gösterme potansiyeli bulunduğu, ancak bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlendi (Tablo 4.50).

Tablo 4.34. Seçilen ilaçların D5D indeksi üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	**SH**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Asetil salisilik asit	-0,071	0,412	0,03	1	0,863	0,931	0,416 - 2,087
Beta bloker	0,503	0,514	0,955	1	0,329	1,653	0,603 - 4,529
Diüretik	0,222	0,485	0,21	1	0,646	1,249	0,483 - 3,228
Fibratlar	0,212	0,848	0,063	1	0,802	1,237	0,235 - 6,513
Statinler	0,136	0,496	0,075	1	0,784	1,146	0,434 - 3,027
Kalsiyum k. blokeri	-0,779	0,437	3,175	1	0,075	0,459	0,195 - 1,081
Klopidogrel	**-1,611**	**0,544**	**8,773**	**1**	**0,003**	**0,200**	**0,069 - 0,580**
ADE inh./ARB	0,006	0,423	0	1	0,988	1,007	0,439 - 2,305

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,048

Klopidogrelin n-3 türevi yağ asitlerinin yüzdeleri toplamı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görüldü (Tablo 4.51). Bu etki için göreceli olasılıklar oranı (odss ratio) 4,923 güven aralığı en az 1,868, en çok 12,974 olarak tespit edildi. Dolayısıyla, klopidogrel kullanma durumunun, n-3 türevi yağ asidi yüzdeleri toplamını 4,923 katına çıkarma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) bulundu.

Tablo 4.35. Seçilen ilaçların omega 3 türevi yağ asitleri toplamı üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,319	0,337	0,898	1	0,343	1,376	0,711 - 2,662
Beta bloker	-0,398	0,423	0,882	1	0,348	0,672	0,293 - 1,541
Diüretik	-0,537	0,387	1,926	1	0,165	0,584	0,274 - 1,248
Fibratlar	-0,194	0,645	0,09	1	0,764	0,824	0,233 - 2,917
Statinler	-0,68	0,4	2,883	1	0,089	0,507	0,231 - 1,111
Kalsiyum k. blokeri	0,111	0,376	0,087	1	0,768	1,118	0,535 - 2,336
Klopidogrel	**1,594**	**0,494**	**10,395**	**1**	**0,001**	**4,923**	**1,868 - 12,974**
ADE inh./ARB	0,171	0,343	0,248	1	0,619	1,186	0,606 - 2,323

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,048

Diüretik kullanımının eikosenoik asit üzerinde düşürücü etkisi olduğu belirlendi (Tablo 4.52). Lojistik regresyon analizi, diüretik kullanma durumunun eikosenoik asit yüzdesini 0,452 katına düşürme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olduğunu gösterdi. Bu düşürücü etkini, %95 güven aralığında en az 0,211 ve en çok 0,972 olarak belirlendi.

Tablo 4.36. Seçilen ilaçların eikosenoik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,166	0,350	0,223	1	0,636	1,180	0,594 - 2,344
Beta bloker	0,357	0,452	0,623	1	0,430	1,429	0,589 - 3,464
Diüretik	**-0,793**	**0,39**	**4,134**	**1**	**0,042**	**0,452**	**0,211 - 0,972**
Fibratlar	0,841	0,828	1,032	1	0,310	2,318	0,458 - 11,742
Statinler	0,068	0,413	0,027	1	0,869	1,070	0,477 - 2,404
Kalsiyum k. blokeri	-0,499	0,397	1,583	1	0,208	0,607	0,279 - 1,321
Klopidogrel	-0,041	0,502	0,007	1	0,935	0,960	0,359 - 2,565
ADE inh./ARB	0,090	0,359	0,062	1	0,803	1,094	0,541 - 2,210

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,038

β-bloker kullanımının DGLA düzeyi üzerinde etki oluşturma olasılığı istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) bulundu. Bu etki olasılığı DGLA yüzdesinin β-

bloker kullanımı durumunda en az 0,180 ve en çok 0,958 olmak üzere 0,415 katına düşmesi şeklinde belirlendi (Tablo 4.53).

Tablo 4.37. Seçilen ilaçların dihomo-gama-linolenik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	**SH**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Asetil salisilik asit	0,221	0,331	0,447	1	0,504	1,248	0,652 - 2,387
Beta bloker	**-0,879**	**0,427**	**4,245**	**1**	**0,039**	**0,415**	**0,180 - 0,958**
Diüretik	-0,179	0,376	0,227	1	0,633	0,836	0,400 - 1,747
Fibratlar	-0,127	0,646	0,039	1	0,844	0,881	0,248 - 3,127
Statinler	-0,162	0,398	0,165	1	0,685	0,851	0,390 - 1,857
Kalsiyum k. blokeri	0,210	0,380	0,306	1	0,580	1,234	0,586 - 2,602
Klopidogrel	0,742	0,475	2,446	1	0,118	2,101	0,829 - 5,327
ADE inh./ARB	0,431	0,346	1,557	1	0,212	1,539	0,782 - 3,030

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,033

Diüretik kullanımının nervonik asit yüzdesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görüldü (Tablo 4.54). Bu etki için göreceli olasılıklar oranı %95 güven aralığında en az 0,153 ve en çok 0,716 olmak üzere 0,331 şeklinde tespit edildi. Dolayısıyla, diüretik kullanma durumunun, nervonik asit yüzdesini 0,331 katına düşürme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) bulundu.

Tablo 4.38. Seçilen ilaçların nervonik asit üzerindeki etkilerine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

	Beta	**SH**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**%95 Güven Aralığı**
Asetil salisilik asit	0,232	0,336	0,476	1	0,490	1,261	0,652 - 2,438
Beta bloker	0,108	0,415	0,067	1	0,795	1,114	0,494 - 2,512
Diüretik	**-1,106**	**0,394**	**7,875**	**1**	**0,005**	**0,331**	**0,153 - 0,716**
Fibratlar	-0,189	0,645	0,086	1	0,770	0,828	0,234 - 2,933
Statinler	-0,221	0,401	0,303	1	0,582	0,802	0,365 - 1,760
Kalsiyum k. blokeri	-0,305	0,387	0,623	1	0,430	0,737	0,345 - 1,573
Klopidogrel	0,274	0,472	0,337	1	0,562	1,315	0,522 - 3,314
ADE inh./ARB	-0,29	0,343	0,715	1	0,398	0,748	0,382 - 1,466

OR: Odds ratio (göreceli olasılıklar oranı); SH: Standart hata. Cox & Snell R^2: 0,048

5. TARTIŞMA

Yağ asitleri; hücre zarında yer alan yapıların işlevleri, hücresel haberleşme, gen ifadesi, protein üretimi, yağ asidi sentez ve yıkımı, lipoprotein metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyon gibi birçok hayati olayda görevler üstlenmektedir (1-4). Bu görevlerin, başta KDH açısından olmak üzere, sağlıklı olma-hastalık durumunu etkileyebilecek nitelikte olması ve yağ asidi türüne göre ortaya çıkacak etkinin değişkenlik göstermesi, yağ asitlerinin hastalıkların fizyopatolojisindeki rolünü araştıran çalışmaları teşvik etmektedir (Bkz. Tablo 2.4).

Yağ asitlerinin KDH fizyopatolojisindeki etkisi çok sayıda çalışmayla ele alınmıştır. Öyle ki; KDH riski ile ilişkilendirilebilecek yağ asidi indeksleri oluşturma ve yağ asitlerinin biyobelirteç olarak kullanılması hususları, hatta yağ asitlerinin tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi üzerine çalışmalar mevcuttur (16, 88, 94, 97, 118). Literatürdeki bulgulara dayanarak yağ asitlerinin KDH süreçlerindeki etkisine ilişkin olası mekanizmalar tanımlanabilir (Bkz. Tablo 2.8). Hücre zarının yapısına dahil olan yağ asitleri, zar akışkanlığı ve buradaki protein gibi moleküllerin hareket ve işlevlerini etkilemektedir (3, 69, 125, 183). Öte yandan, yağ asitlerinden sentezlenen ve hücresel haberleşmede görev alan moleküllerin işlevleri köken aldığı yağ asidi türüne göre değişmektedir (14). Yağ asitlerinden türetilen ve inflamasyon sürecinde rol alan yapıların inflamatuvar cevabı, türetilmesinde kaynak teşkil eden yağ asidi türünden etkilenmektedir (13, 129, 130). Benzer şekilde, pıhtılaşmada işlev gören ve yağ asitlerinden sentezlenen moleküllerin öncülü olan yağ asidi türünün pıhtılaşma sürecini değiştirdiği bilinmektedir (12, 129, 132). Yağ asitlerinin kalp-damar sisteminde kasılma-gevşeme cevabını değiştirerek KDH sürecini etkileyebileceği de kanıtlanmıştır (110, 112, 120, 121). Ancak tüm bu verilere rağmen, yağ asidi kompozisyonu ile KDH fizyopatolojisi arasındaki ilişki tamamıyla aydınlatılmış değildir ve bu yönüyle araştırma konusu güncelliğini korumaktadır.

Yağ asitlerinin KDH bakımından önemini araştıran çalışmaların güncelliğini korumasının bir nedeni toplumsal farklılıkların yağ asidi kompozisyonunu etkilemesi, dolayısıyla farklı toplumlarda yapılan çalışmalarla özgün verilere ulaşılabilmesidir. Yağ asidi kompozisyonu, tüketilen diyet ve yağ asidi metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitesine göre şekillenmektedir. Beslenme şeklinin toplumdan topluma

değişmesi ve enzim aktivitelerin ırk faktöründen etkilenmesi, yağ asidi kompozisyonunun da toplumlar arasında değişken olması sonucunu doğurmaktadır. Nitekim bunu doğrulayan pek çok araştırma bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, çok balık tüketilen ülkelerde yaşayanların çoklu doymamış yağ asidi düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (133, 136-138). Müslümanlık veya Hristiyanlık gereği oruç tutmanın yağ asidi kompozisyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir (21, 22). Yaşam tarzı farklılıklarının yağ asidi kompozisyonunu şekillendirebilecek başka bir parametre olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur (20, 50, 51). Besinlerin yağ asidi kompozisyonu her toplumda aynı olmayan işleme, depolama ve pişirme yöntemlerinden etkilenmektedir (48, 49). Tüm bunlar birlikte ele alındığında, KDH fizyopatolojisi ve yağ asidi ilişkisini inceleyen araştırmaların farklı toplumlarda yapılması, özgün katkılar sağlaması veya mevcut bilgiyi güçlendirmesi bakımından değer taşıyacaktır.

Yağ asitlerinin KDH fizyopatolojisini etkileme potansiyeli, bu hastalıkların farmokoterapisinde göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Tedavide kullanılan ilaçların yağ asidi kompozisyonunu değiştirmesi durumunda, bilinen etki mekanizmasından bağımsız olarak ikincil kardiyovasküler etkilerin oluşması söz konusu olacaktır. Ancak bu konudaki çalışma sayısı ve literatür bilgisi kısıtlıdır. Bununla birlikte, mevcut çalışmalar KDH tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asidi kompozisyonunu değiştirebileceğini göstermektedir. Dahası, bazı ilaçların kardiyovasküler etkilerinin bir kısmını yağ asitleri üzerinden gösteriyor olduğuna dair çıkarımlar vardır (18, 164). Ancak kardiyovasküler ilaçların yağ asidi kompozisyonuna etkisine ilişkin yeterli veri bulunmaması ve çelişkili sonuçların elde edilmiş olması daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Yeni araştırmalar ile var olan bilginin genişletilmesi, tedavi yaklaşımlarına yönelik yararlı veriler sağlayacağı için KDH'nin yönetimi açısından değerlidir.

Geçmiş yıllardaki çalışmalarda genellikle toplam SYA düzeyi ya da doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış şeklinde gruplandırılmış yağ asidi verileri üzerinde çalışmalar gerçekleştirilirken, güncel araştırmalarda her bir yağ asidinin dikkate alındığı tüm kompozisyonun analiz edilmesi yöntemi benimsenmektedir (23, 113, 184-186). Bu yönelimde teknoloji ile birlikte geliştirilen tekniklerin katkısı büyüktür. Hassasiyet, doğruluk, güvenilirlik, tekrar edilebilirlik gibi özellikleri

iyileştirilmiş, güçlü veri tabanı ve yazılımlarla donatılmış cihazların kullanıma sunulması daha kapsamlı verilere ulaşmayı ve araştırmaların niteliğini arttırmayı olanaklı hale getirmektedir (187).

Yağ asitleri ile KDH fizyopatolojisi arasındaki ilişkinin araştırma konusu olarak güncelliğini koruması, bu konuda ülkemiz toplumuna ait çok sınırlı veri bulunduğu için araştırmanın özgün sonuçlara ulaşma potansiyeli taşıması, teknolojiyle birlikte gelişen tekniklerin kapsamlı analiz imkanı sunması ve kardiyovasküler ilaçların yağ asidi kompozisyonuna etkisine dair sınırlı bilginin genişletilecek olması, bu tez çalışmasını güçlü bir şekilde teşvik eden hareket noktalarıdır. Tüm bu noktalardan hareketle tasarlanan çalışma kapsamında; sık görülen kalp-damar hastalıklarından olan koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği yağ asidi kompozisyonu ile ilişkileri bakımından, farmakolojik bakışla ele alındı.

Yağ asidi analizinde kullanılan teknik, araştırma sonucunda elde edilecek verilerin niteliğini doğrudan etkilediği için uygulanacak tekniğin seçiminde hassasiyet gösterildi. Literatürde biyolojik numunelerden yağ asidi ölçümü için kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Veri kapsamı, maliyet, hız, seçicilik, laboratuvar koşulları ve uygulama kolaylığı gibi ihtiyaç duyulan parametrelerin öncelik durumuna göre uygun yöntem tercih edilmektedir (Bkz. Tablo 2.2). Geçmiş yıllardaki çalışmalarda, yağ asidi çalışmalarında titrimetrik ve kolorimetrik tekniklerden faydalanılmıştır (33, 34). Ancak ilerleyen teknoloji ile birlikte geliştirilen üstün özellikli yeni teknikler bu yöntemlere tercih edilmektedir. Günümüzde yağ asidi analizinde kullanılan ana teknikler GC ve HPLC'dir (187).

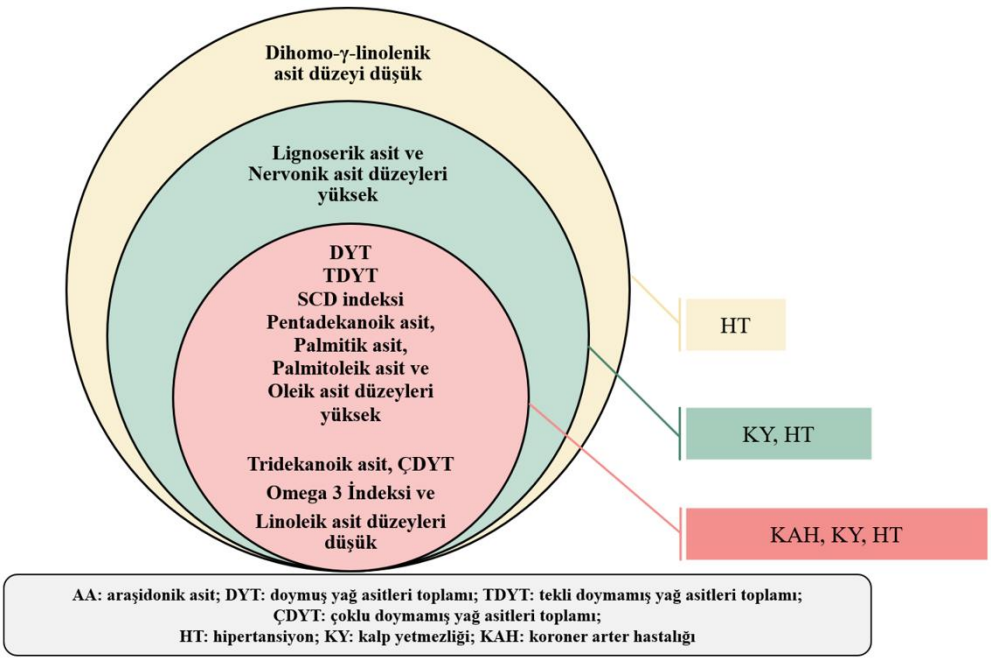
Güvenilir bir yöntem olan GC; yüksek verimlilik, yüksek seçicilik, görece düşük analiz süresi ve düşük numune hacmi gereksinimi gibi üstünlükleriyle ön plana çıkmaktadır (37). Bununla birlikte, yağ asitlerinin uygulama öncesinde metil esterlerine türevlendirilme gereksinimi GC'nin zayıf bir yönüdür. Diğer bir teknik olan HPLC'de yağ asitlerinin türevlendirilmesine ihtiyaç yoktur. Ayrıca, bazı çoklu doymamış yağ asitleri gibi termal olarak kararsız yapıların GC ile yüksek sıcaklıkta ölçümünde yaşanan zorluklar HPLC ile aşılabilmektedir (188). Ancak HPLC yönteminin de zayıf yönleri bulunmaktadır. Bunlardan biri, düzenekte en sık kullanılan algılayıcı olan, ultraviyole/görünür ışık algılayıcısının yağ asidi tespiti için yetersiz kalabilmesidir. Yağ asitlerinin ultraviyole/görünür ışık bölgesinde zayıf

soğurma (absorbans) göstermeleri ve düşük enerji ile uyarılabilen değerlik elektronları içeren kromofor gruplarının bulunmaması nedeniyle HPLC ile tespitleri zordur. Bir diğer zayıf nokta, düzeneğin her bir yağ asidi için kalibre edilmesine ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca, HPLC kolonlarının uzunluğu, polaritesi ve pikleri ayırma gücü GC'de kullanılan kapiler kolonlara kıyasla daha düşük ve analiz işlemi için gereken numune hacmi daha yüksektir (189). Dolayısıyla HPLC yönteminde var olan kısıtlılıklar nedeniyle GC tekniği yağ asidi ölçümünde genellikle ilk tercih olarak seçilmektedir (187).

Yağ asitlerinin GC ile analiz sonuçlarının niteliği, kromatografi aşamasında kullanılan kolon ve ölçüm düzeneğinde yer alan algılayıcının yeteneklerinden etkilenmektedir. Bu çalışmada tercih edilen polar özellikli TRFAME kapiler kolonu, uzunluğunun 120 m olması ve yağ asidi metil esterleri analizi için tasarlanmış olması nedeniyle yağ asidi analizinde çok üstün kabiliyet sergilemektedir (190, 191). Analiz düzeneğinde, karomatografi kolonundan ayrılan numunenin tespiti için genellikle FID ya da MS algılayıcıları kullanılmaktadır. Bu iki algılayıcı kıyaslandığında; MS'nin pik ayırma gücünün yüksek olması, güçlü veri tabanının bulunması, karmaşık numuneleri ayırmada daha başarılı olması ve analiz süresinin görece kısa olması gibi yetenekleri sayesinde daha üstün olduğu görülmektedir (35, 192). Bu bağlamda, araştırmanın amaç ve hedefleri de dikkate alınarak; yağ asidi analizi için en etkin yöntem olan, çok hassas ve güvenilir veri sağlayan ve yağ asidi analizi için tasarlanmış TRFAME kolonu donanımı taşıyan GC-MS düzeneği kullanıldı.

Çalışma kapsamında elde edilen veriler değerlendirildiğinde; yağ asidi kompozisyon değişiklikleri ile koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği fizyopatolojileri arasında ilişki olduğu görüldü. Her üç hastalık grubunun sağlıklı kontrollerle ayrı ayrı kıyaslanmasında yağ asidi kompozisyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi. Hastalık gruplarında doymuş yağ asitleri toplamı, tekli doymamış yağ asitleri toplamı ve SCD indeksi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Buna karşın, çoklu doymamış yağ asidi toplamı ve Omega 3 İndeksi hastalık gruplarında kontrole kıyasla daha düşük tespit edildi. Çalışmada tüm kompozisyon analiz edildiğinden, hastalık grupları ile kontrollerin her bir yağ asidi açısından karşılaştırılması da mümkün oldu. Koroner arter hastalığında pentadekanoik asit, PA, palmitoleik asit ve OA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek iken LA ve

DHA düzeyleri daha düşüktü. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği gruplarında bu farklılıklara ilave olarak; lignoserik asit ve nervonik asit düzeyleri de kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Hipertansiyon hastalarında DGLA düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu görüldü (Şekil 5.1). Bu bulgulara dayanarak; doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin tüm kompozisyon içindeki artışı, SCD aktivitesinin yüksek olması, çoklu doymamış yağ asitlerinin azalması ve Omega 3 İndeksinin düşük olması durumlarının koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği riskini artırabileceği yorumu yapıldı. Bununla birlikte, yağ asitleri ile KDH arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz aydınlatılmamış olduğundan, kompozisyon değişikliğinin mi hastalıklara neden olduğu yoksa hastalıklardan dolayı mı yağ asidi düzeylerinde değişiklik meydana geldiği hususu net değildir. Bu bağlamda hastalıklar neden, yağ asidi kompozisyon değişikliği sonuç olarak ele alındığında; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerini artırabileceği, çoklu doymamış yağ asitlerini azaltabileceği ve Omega 3 İndeksini düşürebileceği çıkarımına ulaşıldı. Çalışma bulguları, gruplandırılmış yağ asidi verilerine dayanan genel yorumlamanın yanında her bir yağ asidi bakımından literatür verisiyle kıyaslanarak detaylı şekilde tartışıldı.



Şekil 5.1. Hastalık gruplarının yağ asidi kompozisyonuna ilişkin temel bulgular

Koroner arter hastalarında doymuş yağ asidi düzeyleri, genel olarak kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Bu bulgu, eritrosit ölçümlerinde daha belirgin olmakla beraber hem eritrosit hem de plazma verilerinde görüldü (Bkz. Tablo 4.2, 4.18). Plazma verilerinde iki grup arasındaki farkın belirgin olmama nedeninin, plazma yağ asitlerinin kişilerin ortalama diyetlerinden daha çok, yakın zamanda alınan gıdalardan etkilenmesi ve katılımcıların yakın zamanda tükettiği besinlerin farklılık göstermesi olabileceği düşünüldü (81, 193, 194). Doymuş yağ asidi düzeyinin yüksek olması, koroner arter hastalığının etkenlerinden olan ateroskleroz ve inflamasyon gelişimi açısından bir risk faktörü olarak bilinmektedir (195). Bu bilgi ışığında, koroner arter hastalarında doymuş yağ asidi yüksekliğinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü (196, 197). Araşidik asit, behenik asit ve lignoserik asit açısından koroner arter hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki farkın anlamlı olmaması, Lemaitre vd. tarafından tanımlanan, 20 karbon veya daha uzun zincirli doymuş yağ asitleri ile ani kalp krizi riski arasındaki zıt yönlü ilişkiyi destekler nitelikteydi (198).

Chei vd. tarafından gerçekleştirilen çalışmada bulgularımıza benzer şekilde PA, miristik asit ve palmitoleik asit düzeyleri koroner arter hastalarında daha yüksek ve LA düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ancak tespit edilen yüzde değerleri, çalışma bulgularımıza kıyasla daha yüksek görünmektedir. Bu durumun muhtemel nedeni Chei vd.'nin daha az sayıda yağ asidini incelemesi, dolayısıyla yağ asidi sayısının azalmasıyla her bir yağ asidinin toplam yüzdedeki payının görece yükselmesidir (199).

Doymuş yağ asitlerinin kalp-damar sağlığı için risk oluşturduğu yönündeki genel literatür görüşü, diyetteki doymuş yağ asidi yerine alternatiflerin aranmasını teşvik etmiştir. Tekli doymamış yağ asitlerinin bu maksatla kullanılabileceği fikri araştırmalara konu olmuş ve çelişkili değerlendirmeler ortaya çıkmıştır. Bazı araştırma sonuçları KDH'nin önlenmesine yönelik tekli doymamış yağ asidinden zengin diyetlerin faydalı olabileceğini öne sürerken (184, 200, 201), bu yağ asitlerinin faydalarının dikkatli ve kontrollü bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan araştırmalar da vardır (85, 202, 203). Çalışma verilerimiz, ikinci görüşü destekler nitelikte bulundu. Tekli doymamış yağ asitlerinin koroner arter hastalarında sağlıklı kontrollere göre hem bireysel yağ asitleri hem de tekli doymamış yağ asitleri toplamı bakımından daha yüksek olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.3, 4.19). Bununla birlikte plazma ve eritrosit verilerinin tam olarak örtüşmediği, her iki durumda da tekli

doymamış yağ asitleri hem ayrı ayrı hem de toplam olarak koroner arter hastalığında yüksek olmasına rağmen eritrosit numunelerinde palmitoleik asit, OA ve eikosenoik asit için, plazma numunelerinde ise OA ve eikosenoik asit için gruplar arası fark anlamlı bulundu. Her iki numune türünde ortak olarak OA, eikosenoik asit ve tekli doymamış yağ asitleri toplamı açısından hasta ve sağlıklılar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Buna dayanarak, toplam tekli doymamış yağ asidi düzeyinin yüksek olmasının koroner arter hastalığı açısından risk olduğu ve bu tür çalışmalarda her bir yağ asidinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği yorumu yapıldı.

Çoklu doymamış yağ asitleri ile KDH ilişkisine dair literatür bilgisi için, bu yağ asitlerinin kompozisyondaki oranının artmasının KDH riskini azalttığı gibi genel bir ifade kullanılabilir (202). Bununla birlikte, çoklu doymamış yağ asitlerinin bireysel olarak veya belli özelliklerine göre gruplandırılarak incelendiği, çeşitli oran ve hesaplamalar geliştirilip daha detaylı analizler yapılarak KDH riskinin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur (198, 204, 205). Bir derlemede bu tür analizlerin gerçekleştirildiği çalışmalarda tespit edilen bulguların kıyaslaması yapılmış; toplam n-6/toplam n-3, toplam n-3/toplam yağ asidi, EPA/AA ve EPA+DHA/toplam yağ asidi gibi hesaplamalarla elde edilen sonuçların çalışmalar arasında tutarsızlık gösterdiği ve kıyaslanan yayınlardan hareketle en kullanışlı hesaplamanın EPA+DHA/toplam yağ asidi olduğu ifade edilmiştir (206). Nitekim bu toplam, Omega 3 İndeksi olarak bilinmektedir (118). Çalışmamızda çoklu doymamış yağ asitlerinin ayrı ayrı ve toplamının incelenmesinin yanı sıra eritrosit hücre zarındaki EPA ve DHA'nın tüm yağ asitleri içindeki yüzdelerinin toplamı olan Omega 3 İndeksi de hesaplandı. Kaynağı daha çok balık ürünleri olan EPA ve DHA'nın gerek KDH genelinde gerekse koroner arter hastalığı özelinde koruyucu etkili olduğu epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (12, 14, 64, 126, 133, 136, 137). Çalışma bulgularımız, koroner arter hastalarında çoklu doymamış yağ asitleri toplamı, LA, DHA ve EPA+DHA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olması yönüyle literatürle örtüşmektedir (Bkz. Tablo 4.4, 4.20). Diğer taraftan, tespit ettiğimiz EPA+DHA yüzdesi, Omega 3 İndeksi'ni öneren çalışmada (118) olduğu gibi sağlıklı kişilerde koroner arter hastalarına göre daha yüksek bulunmasına rağmen, yüzdelik değerler söz konusu çalışmaya göre daha düşük bulundu (Bkz. Tablo 4.5). Bunun sebeplerinden biri coğrafya, kültür ve yaşam tarzı gibi beslenme alışkanlıklarını etkileyen toplumsal farklılıkların yağ asidi kompozisyonunu değiştirmesi olabilir (20-

22, 48-51). Ayrıca bahsedilen yayında (118) EPA ve DHA'nın toplam yağ asitleri içindeki yüzdelerinin toplandığı belirtilmesine rağmen toplam yağ asidi ifadesinin kaç adet yağ asidini kapsadığı açıklanmamıştır. Bu nedenle tarafımızca tespit edilen Omega 3 İndeksi değerleri, incelenen yağ asidi sayısına bağlı olarak görece düşük hesaplanmış olabilir. Mevcut yayınlarda EPA+DHA yüzdelerinin farklılık göstermesinin sebebi de bu durum olabilir (206).

Koroner arter hastalığında yağ asidi desatüraz enzimlerinin aktivitelerini yorumlamak için SCD, D6D ve D5D indeksleri hesaplandı ve SCD indeksinin koroner arter hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.6). Ancak D6D ve D5D indeksleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. SCD indeksinin yüksek çıkması literatürdeki çalışmalarla benzerlik gösterirken, literatürde var olan düşük D5D indeksi ile KDH riskinin ilişkilendirmesi bilgisi mevcut çalışmamızla doğrulanmadı (106, 107).

Yağ asitlerinin KDH fizyopatolojisi açısından önemi konusunda çok sayıda araştırma bulunmasına rağmen, hipertansiyona odaklanmış çalışma sayısı sınırlıdır (207). Doymuş yağ asitlerinin hipertansiyona neden olduğuna işaret eden bir yaklaşım, doymuş yağ asitlerinin sıçanda katekolamin duyarlılığını artırması ve mezenterik arterde endotel bağımlı gevşemeyi azaltması bulgusunu dayanak göstermektedir (208). Öte yandan, epidemiyolojik bir çalışmada hipertansif erkeklerde, PA düzeyi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (209). Bulgularımız her iki araştırma sonucunu destekler nitelikte idi; hipertansiyon hastalarında doymuş yağ asitleri hem bireysel hem de toplam olarak sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu (Bkz. Tablo 4.7, 4.22). Plazma ve eritrosit çalışmalarının her ikisinde de PA ve pentadekanoik asit verileri hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Plazma numunelerinde bu iki yağ asidi haricindeki yağ asitleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Bu durumun nedeni, plazma verilerinin çok yakın geçmişteki beslenmeden eritrosit verilerine göre daha çok etkilenmesi ve kişilerin bu zaman aralığında ortalama diyetleriyle uyumlu olmayan gıdalar tüketmiş olabileceği şeklinde yorumlandı. Diğer doymuş yağ asitlerinden farklı olarak tridekanoik asidin hipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü, ancak literatürde bu bulguyu destekleyecek bir yoruma rastlanmadı.

Tekli doymamış yağ asidi analizinden elde edilen bulgular, Zheng vd. tarafından tespit edilen sonuçlarla; hipertansiyon hastalarında palmitoleik asit, OA ve tekli doymamış yağ asitleri toplamının yüksek olması bakımından uyumlu bulundu (209). Hipertansiyon hastalarının eritrosit verilerinde kontrol grubuna kıyasla eikosenoik asit düzeyi daha düşük ve nervonik asit düzeyi daha yüksek olarak tespit edildi (Bkz. Tablo 4.8, 4,23), ancak literatürde bu bulgular özelinde aynı veya zıt yönde bir bilgiye ulaşılamadı.

Çoklu doymamış yağ asitlerinin kalp-damar sağlığını koruyucu etkilerine dair pek çok araştırma ve bulgu olmasına rağmen bu çalışmaların çok azında yağ asitlerinin kan basıncına etkisi üzerinde durulmuştur (207). Balık yağındaki n-3 türevi yağ asitlerinin kan basıncı üzerine etkisini inceleyen bir meta analizde, bu yağ asitlerinin kan basıncını düşürdüğü yorumu yapılmıştır (210). Ayrıca hipertansiyon ve yağ asidi ilişkisine dair; LA, EPA ve DHA seviyelerinin yüksekliği ile kan basıncı arasında zıt yönlü ilişki bulunduğu yönünde bilgi de mevcuttur (207, 209, 211). Çalışma bulgularımızın hipertansiyon hastalarında kontrole kıyasla LA, DHA ve çoklu doymamış yağ asitleri toplamının daha düşük olması yönüyle kısıtlı olan literatür bilgisiyle uyumlu olduğu, AA ve DGLA verileri bakımından ise uyumlu olmadığı görüldü (Bkz. Tablo 4.9, 4.24). Zheng vd. tarafından saptanan bulgularda plazma AA ve DGLA düzeyleri hipertansiflerde daha yüksek iken, eritrosit çalışması bulgularımız bu iki yağ asidi hipertansiflerde daha düşük olduğunu gösterdi (209).

Yağ asidi desatüraz enzim aktivitelerinin KDH bağlamında incelendiği araştırmalarda hem KDH genelinde (106, 107, 212) hem de çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte hipertansiyon özelinde SCD ve D6D indekslerinin sağlıklılara göre daha yüksek, D5D indeksinin ise daha düşük olduğu görülmektedir (213). Bulgularımız yukarıdaki bilgiyle kısmen uyumlu nitelikteydi. Eritrosit ve plazma yağ asidi verilerinden hesaplanan SCD indeksi hipertansiyon hastalarında sağlıklı kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Ancak D6D indeksi literatürde olduğu gibi hipertansiyon hastalarında daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Bkz. Tablo 4.11). Plazma verilerinden hesaplanan D5D indeksi Yang vd. tarafından tespit edilen (213) sonuçlarda olduğu gibi hipertansiyon grubunda daha yüksek iken, eritrosit verilerinden hesaplandığında aksi

yönde bulundu, ancak her iki sonuç da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Bkz. Tablo 4.25).

Doymuş yağ asitleri ile kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi konu alan çeşitli araştırmalar kapsamında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kimi çalışmalarda kalp yetmezliği ile doymuş yağ asitleri arasında bir bağlantı bulunmadığı ifade edilirken (214, 215), bazı çalışmalarda doymuş yağ asitlerinin kalp yetmezliği için olumsuz etkili olduğu belirtilmektedir (216, 217). Bununla birlikte, doymuş yağ asidi seviyesinin yüksek olması ile kalp yetmezliği riski arasında zıt ilişki bulunduğunu gösteren bulgular da mevcuttur (218). Çalışma bulgularımız, kalp yetmezliği hastalarının eritrositlerinde tridekanoik asit, SA ve araşidik asit haricindeki doymuş yağ asitleri ve doymuş yağ asitleri yüzdesi toplamının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu yönündeydi (Bkz. Tablo 4.12). Tridekanoik asidin kalp yetmezliği grubunda daha düşük olması dikkat çekici bulundu. Plazma verilerinde doymuş yağ asitlerinin genel olarak kalp yetmezliğinde daha yüksek olduğu, ancak bu farklılığın sadece pentadekanoik asit, PA ve doymuş yağ asidi yüzdeleri toplamı için anlamlı olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.26). Bu doğrultuda araştırma sonuçlarımızın doymuş yağ asitlerinin kalp yetmezliği açısından olumsuz etki yapabileceği görüşüne (216, 217) daha yakın olduğu yorumlandı.

Kalp yetmezliğinde, doymuş yağ asitlerinde olduğu gibi tekli doymamış yağ asitlerinin de etkilerine dair farklı bulgular mevcuttur. Bu yağ asitlerinin kalp yetmezliği açısından olumsuz etkili olduğunu gösteren çalışmaların (217, 219, 220) yanı sıra tekli doymamış yağ asitleri ile kalp yetmezliği riski arasında bir ilişkili bulunmadığına dair (221) veriler de vardır. Bulgularımız kalp yetmezliğinde palmitoleik asit, OA, nervonik asit ve tekli doymamış yağ asitleri toplamının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdi (Bkz. Tablo 4.13, 4.27). Çalışma sonucunun, tekli doymamış yağ asitlerinin kalp yetmezliği için bir risk olduğunu işaret eden araştırmaları (220, 222, 223) desteklediği görüldü.

Literatürdeki bulgular, diğer KDH'de olduğu gibi kalp yetmezliğinde de çoklu doymamış yağ asitlerinin hastalık riskini azalttığı yönündedir (217, 220). Bu görüşü destekler nitelikte olan çalışma bulgularımız; kalp yetmezliği grubunda çoklu doymamış yağ asitlerinin genel olarak kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösterdi (Bkz. Tablo 4.14, 4.28). İki grup arasındaki fark, eritrosit verilerinde daha

belirgin iken plazma verilerinde gruplar arası fark LA ve çoklu doymamış yağ asidi toplamı açısından anlamlıydı. Omega 3 İndeksi'nin de benzer şekilde kalp yetmezliği grubunda daha düşük olduğu belirlendi (Bkz. Tablo 4.15). Çoklu doymamış bir yağ asidi olan, eikozadienoik asidin kalp yetmezliğinde kontrol grubuna göre daha yüksek olması dikkat çekici ve literatürle doğrulanamamış bir bulgu olarak gözlendi.

Yağ asidi desatüraz enzim aktivitelerinin kalp yetmezliğindeki rolü bağlamında; kalp yetmezliği ile SCD ve D6D indeksleri arasında doğrusal, D5D indeksi arasında ise zıt yönlü ilişki bulunduğuna dair veriler mevcuttur (105, 224). Çalışma bulgularımız da bu bilgiyi kısmen doğruladı (Bkz. Tablo 4.16, 4.29). SCD indeksinin kalp yetmezliğinde kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlendi, ancak D6D ve D5D indeksi açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde KDH tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asitlerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, genellikle yağ asidi kompozisyon değişikliklerinin değil toplam veya gruplandırılmış yağ asitlerinin incelendiği görülmektedir (23, 25, 139, 145, 149, 151). Bunun yanında tüm yağ asitlerinin incelendiği çalışmalar, bir yağ asidi artarken diğerinin azalması gibi zıt yönlü değişikliklerin aynı anda gerçekleşebileceği yönünde kanıtlar sunmaktadır (18, 155). Bu kanıtlar çalışmamızın yağ asidi toplamı yerine kompozisyonunu incelenmesi yöntemini desteklemektedir.

Seçilen ilaçların yağ asitlerine etkisine dair tespit edilen bulgulardan trombosit topaklanmasını önleyici, diüretik ve β-bloker ilaçlara dair sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. β-bloker kullanımının KDH riski açısından hem olumlu hem de olumsuz olarak değerlendirilebilecek etkileri gözlendi. İlacın, D6D indeksi üzerinde düşürücü etki göstermesi β-bloker kullanım durumu için olumlu bir sonuç olarak yorumlandı (Bkz. Tablo 4.33). Çünkü hem çalışma bulgularımız hem de literatür bilgisi (103, 107, 212), D6D indeksinin KDH'de yükseldiği yönündedir. Bu olumlu etkinin aksine β-blokerlerin DHA düzeyini düşürücü etki gösterdiğine dair bulgularımız (Bkz. Tablo 4.31), KDH tedavisinde kullanılan bu ilaçlarla birlikte n-3 türevi yağ asidi takviyesi alınması gibi önlemleri akla getirmektedir. Ancak mevcut bulgularımızın, farklı etkin maddeler seviyesine inilerek ve doz-cevap ilişkisi için doz bilgileri de gözetilerek başka çalışmalarla irdelenmesi gerekmektedir.

Regresyon analizinde, diüretik kullanma durumunun sadece eikosenoik asit ve nervonik asit düzeylerini düşürme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bkz. Tablo 4.36, 4.38). Çalışma sonuçlarımız bu yönüyle, Joos vd. tarafından tespit edilen değişikliklerle uyumlu bulunmadı (147). Joos vd. tarafından diüretiklerin lipoproteinler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çapraz-tasarımlı bu çalışmada, sağlıklı gönüllülere hidroklorotiyazid, klortalidon ve furosemid uygulanmıştır. Üç haftalık ilaç uygulama süresinin sonunda yağ asitleri de incelenmiştir. Her üç ilacın da oleik asit ve palmitik asit düzeylerini artırdığı görülmüştür. Çalışmamızdan elde edilen sonuç söz konusu yağ asitlerinden farklı yağ asitleri olan eikosenoik asit ve nervonik asit düzeyleri ile ilgili olduğundan, Joos vd. tarafından tespit edilen bulgularla tümüyle çelişmemektedir.

Klopidogrel kullanımının DHA, Omega 3 İndeksi ve n-3 türevi yağ asitleri toplamını yükseltici etki gösterdiği tespit edildi (Bkz. Tablo 4.31-32, 4.35). Buradan hareketle klopidogrel kullanımının yağ asidi kompozisyonuna etkisinin KDH riskini azaltıcı nitelikte olduğu ifade edilebilir. Çalışmamızın, klopidogrel kullanımının eritrosit hücre zarı yağ asidi kompozisyonuna etkisine dair bilgi sunması yönüyle literatüre özgün bir katkı sunduğu söylenebilir. Ancak tespit edilen bulguların, bu amaca özel tasarlanmış, doz-cevap ilişkisini de gözetecek nitelikte tasarlanmış araştırmalarla irdelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı ve güçlü yönleri bulunmaktadır. Tasarımın ana amacı yağ asitlerinin KDH üzerindeki etkisinin incelenmesi olduğu için, tali hedef olan KDH tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asitlerine etkisinin ortaya konulması açısından kısıtlılık mevcuttur. İlaç kullanım verilerinin ilaç sınıfları düzeyinde değerlendirilmesi ve doz gruplarına inilmeden “kullanıyor” veya “kullanmıyor” şeklinde kategorik veri tanımlanarak analiz yapılması nedeniyle, her bir ilacın yağ asidi kompozisyonuna etkisinin doz-cevap bağımlı olarak saptanması mümkün olmamıştır. Ancak elde edilen bilgilerin, daha detaylı verilerin araştırılması için kaynak teşkil edeceği düşünülmektedir. Başka bir kısıtlılık ise katılımcıların açlık kanları alınmasına rağmen, yakın öğünlerde tüketilmiş olan ve rutin/ortalama diyetle uyumlu olmayan besinlerin plazma verilerini etkilemesi sorunudur. Bu sorunun plazma verilerinde grup içi farklılıklar görülmesine neden olduğu düşünülmüştür. Plazma numuneleri kullanılarak yapılacak çalışmalarda, katılımcıların diyet içeriklerinin de standardize

edilmesi önemlidir. Bahsedilen engelin aşılması için, birkaç aylık yağ asidi kompozisyonu hakkında bilgi veren ve kompozisyonu yakın geçmişteki diyetten ziyade rutin diyete göre şekillenen eritrosit hücre zarı yağ asitleri analiz edilmiştir. Bu yöntem çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir. Toplam yağ asidi düzeyinden öte yağ asitlerinin bireysel olarak incelenmesi ve kullanılan GC-MS düzeneğinin güncel teknoloji ürünü olması çalışmanın diğer güçlü yönlerindendir. Araştırma örneklemi Türk toplumunu temsil edecek genişlikte olmasa da katılımcıların, hakkındaki literatür verisi kısıtlı olan ülkemiz toplumundan seçilmiş olması çalışmayı güçlendiren başka bir noktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada temel olarak, KDH ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ile yağ asitleri arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Ayrıca bu konuda ülkemize ait literatür verisi çok sınırlı olduğu için toplumumuz özelinde bilgi sağlanması da hedeflendi. Elde edilen sonuçlar koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde yağ asidi kompozisyonunun değiştiğini gösterdi. Verilerin büyük bir kısmı başka araştırmaların sonuçlarıyla örtüşürken, toplumsal farklılıklardan kaynaklandığını düşündüğümüz özgün değişiklikler de tespit edildi.

Koroner arter hastalığında; pentadekanoik asit, PA, doymuş yağ asitleri toplamı, palmitoleik asit, OA, tekli doymamış yağ asitleri toplamı ve SCD indeksinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu; LA, DHA, çoklu doymamış yağ asidi toplamı ve Omega 3 İndeksi'nin ise düşük olduğu tespit edildi. Bu değişiklikler hipertansiyon ve kalp yetmezliği gruplarında da aynı şekilde gözlendi. Hipertansiyon grubunda bunlara ilave olarak; miristik asit, lignoserik asit, nervonik asit düzeylerinde artış ve DGLA, AA düzeylerinde düşüş saptandı. Kalp yetmezliği grubunda da hipertansiyon hastalarında olduğu gibi miristik asit, lignoserik asit ve nervonik asit düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Eritrosit numunelerinde tespit edilen gruplar arası farklılıkların bir kısmı plazma verilerinde gözlenmemiştir. Bu durumun, plazma yağ asidi kompozisyonunun, yakın zamanda tüketilen besinlerden etkilenmesi, dolayısıyla yağ asidi kompozisyonunun genel halinden daha çok geçici durumunu yansıtmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buradan hareketle, yağ asidi analiz çalışmalarında biyolojik örnek olarak plazma yerine birkaç aylık yağ asidi kompozisyonu hakkında bilgi veren eritrosit hücre zarının tercih edilmesi gerekmektedir.

Çalışma tasarımında, KDH tedavisinde kullanılan ilaçların yağ asidi kompozisyonunu etkileme durumunun test edilmesine yönelik kısıtlılık bulunmaktadır. Bununla birlikte, trombosit topaklanmasını önleyici, diüretik ve β-bloker ilaçların yağ asitlerini etkilediğine dair veriler başka çalışmalara kaynak teşkil etme potansiyeli taşıdığı için değerli bulunmuştur. β-bloker kullanımının, DHA düzeyini düşürücü etkisi KDH riski açısından olumsuz olarak görülürken, KDH'de

seviyesi yüksek bulunan D6D indeksini azaltıcı yönü olumlu bir etki olarak değerlendirilmiştir. Klopidogrel kullanımının n-3 türevi yağ asidi düzeyini yükseltici etki gösterdiğine ilişkin bulgular, bu ilacın KDH'ye karşı koruyucu olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Söz konusu etkiyi detaylı bir şekilde incelemek üzere tasarlanacak araştırmalarla faydalı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışma bulgularımız, özellikle n-3 türevi olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin kalp-damar sağlığı açısından olumlu özellikte olduğunu göstermektedir. Genel ifadeyle doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerindeki artış ile koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği arasında pozitif bir ilişki bulunduğu söylenebilir. Ancak kompozisyon değişikliklerinin, sadece yağ asidi grupları bazında tespit edilip yorumlanmasının yeterli olmayacağı, her bir yağ asidi özelinde analiz yapmanın daha aydınlatıcı olacağını vurgulamak gerekir. Yağ asidi kompozisyon analizi KDH tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde fayda sağlama potansiyeli taşıdığından, mekanizma sorgulayan ve moleküler seviyede kanıt arayan daha ileri çalışmalarla literatür verilerinin derinleştirilmesi gerekmektedir. İlave olarak, toplumlar arası beslenme ve genetik gibi farklılıkların etkisinin anlaşılabilmesi için farklı toplumlarda yapılacak araştırmalar bu yönüyle ayrıca değerli olacaktır. Trombosit topaklanmasını önleyici, diüretik ve β-bloker ilaçların yağ asidi kompozisyonunu etkilediği görülmüş, klopidogrel kullanımının n-3 türevi yağ asitlerini artırıcı etkisi, olumlu ve daha ileri araştırmalara konu olabilecek nitelikte bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Pegorier JP, Le May C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids, *J Nutr*, 2004, 134(9): 2444s-2449s.

2. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011, 155(2): 117-30.

3. Vasquez V, Krieg M, Lockhead D, Goodman MB. Phospholipids that contain polyunsaturated fatty acids enhance neuronal cell mechanics and touch sensation, *Cell Rep*, 2014, 6(1): 70-80.

4. De Craene J-O, Bertazzi DL, Bär S, Friant S. Phosphoinositides, Major Actors in Membrane Trafficking and Lipid Signaling Pathways, *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(3): 634.

5. Schunck W-H, Konkel A, Fischer R, Weylandt K-H. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases, *Pharmacology & therapeutics*, 2018, 183: 177-204.

6. Fielding BA. Omega-3 index as a prognosis tool in cardiovascular disease, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(5): 360-365.

7. LeWitt PA, Li J, Lu M, Guo L, Auinger P. Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression, *Neurology*, 2017, 88(9): 862-869.

8. Kabagambe EK, Ezeamama AE, Guwatudde D, Campos H, Fawzi W. Plasma n-6 Fatty Acid Levels Are Associated With CD4 Cell Counts, Hospitalization, and Mortality in HIV-Infected Patients, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 73(5): 598-605.

9. Kim SW, Jhon M, Kim JM, Smesny S, Rice S, Berk M, Klier CM, McGorry PD, vd. Relationship between Erythrocyte Fatty Acid Composition and Psychopathology in the Vienna Omega-3 Study, *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151417.

10. Cottet V, Vaysse C, Scherrer ML, Ortega-Deballon P, Lakkis Z, Delhorme JB, Deguelte-Lardiere S, Combe N, vd. Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study, *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(1): 192-201.

11. Malik VS, Chiuve SE, Campos H, Rimm EB, Mozaffarian D, Hu FB, Sun Q. Circulating Very-Long-Chain Saturated Fatty Acids and Incident Coronary Heart Disease in US Men and Women, *Circulation*, 2015, 132(4): 260-8.

12. Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms, *Am J Clin Nutr*, 1990, 52(1): 1-28.

13. Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, vd. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects, *Cell*, 2010, 142(5): 687-698.

14. Chen J, Shearer GC, Chen Q, Healy CL, Beyer AJ, Nareddy VB, Gerdes AM, Harris WS, vd. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload–induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts, *Circulation*, 2011, 123(6): 584-593.

15. O'Keefe JH, Jr., Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions, *Am J Cardiol*, 2006, 97(8): 1127-30.

16. Westphal S, Gekeler GH, Dierkes J, Wieland H, Luley C. A free fatty acid tolerance test identifies patients with coronary artery disease among individuals with a low conventional coronary risk profile, *Heart Vessels*, 2002, 16(3): 79-85.

17. Zawadzka K, Bernat P, Felczak A, Różalska S, Lisowska K. Antibacterial activity of high concentrations of carvedilol against Gram-positive and Gram-negative bacteria, *International journal of antimicrobial agents*, 2018, 51(3): 458-467.

18. Jula A, Marniemi J, Rönnemaa T, Virtanen A, Huupponen R. Effects of diet and simvastatin on fatty acid composition in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(9): 1952-9.

19. Maciejewska D, Marlicz W, Ryterska K, Banaszczak M, Jamiol-Milc D, Stachowska E. Changes of the Fatty Acid Profile in Erythrocyte Membranes of Patients following 6-Month Dietary Intervention Aimed at the Regression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 5856201.

20. Elorinne AL, Alfthan G, Erlund I, Kivimaki H, Paju A, Salminen I, Turpeinen U, Voutilainen S, vd. Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians, *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148235.

21. Chaouachi A, Chamari K, Roky R, Wong P, Mbazaa A, Bartagi Z, Amri M. Lipid profiles of judo athletes during Ramadan, *Int J Sports Med*, 2008, 29(4): 282-8.

22. Sarri KO, Linardakis MK, Bervanaki FN, Tzanakis NE, Kafatos AG. Greek Orthodox fasting rituals: a hidden characteristic of the Mediterranean diet of Crete, *Br J Nutr*, 2004, 92(2): 277-84.

23. Vanhees L, Defoor JG, Schepers D, Lijnen P, Peeters BY, Lacante PH, Fagard RH. Effect of bisoprolol and atenolol on endurance exercise capacity in healthy men, *J Hypertens*, 2000, 18(1): 35-43.

24. Wikoff WR, Frye RF, Zhu H, Gong Y, Boyle S, Churchill E, Cooper-Dehoff RM, Beitelshees AL, vd. Pharmacometabolomics reveals racial differences in response to atenolol treatment, *PloS one*, 2013, 8(3).

25. Watanabe S, Tagawa T, Yamakawa K, Shimabukuro M, Ueda S. Inhibition of the renin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(11): 2376-80.

26. Burdge GC, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids, *World Rev Nutr Diet*, 2015, 112: 1-16.

27. Papamandjaris AA, MacDougall DE, Jones PJ. Medium chain fatty acid metabolism and energy expenditure: obesity treatment implications, *Life Sci*, 1998, 62(14): 1203-15.

28. Konukoğlu D. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkiler, *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2008, 12(3): 121-129.

29. Gurr MI, Harwood JL, Frayn KN. Lipid biochemistry. Vol. 409. Springer. 2002.

30. Sardesai VM. The essential fatty acids, *Nutr Clin Pract*, 1992, 7(4): 179-86.

31. David F, Sandra P, Vickers A. Column Selection for the Analysis of Fatty Acid Methyl Esters Application, 2005.

32. Gopakumar K, Gopakumar B. Health Foods from Ocean Animals. CRC Press. 2020.

33. Trout DL, Estes EH, Friedberg SJ. Titration of free fatty acids of plasma: a study of current methods and a new modification, *Journal of Lipid Research*, 1960, 1(3): 199-202.

34. Sugo S, Matsumoto Y, Yamaoka T, Sakurabayashi I. Improved enzymatic method for determining free fatty acids in serum, with use of 3-octenoic acid, *Clinical Chemistry*, 1990, 36(1): 163-163.

35. Wu Z, Zhang Q, Li N, Pu Y, Wang B, Zhang T. Comparison of critical methods developed for fatty acid analysis: A review, *J Sep Sci*, 2017, 40(1): 288-298.

36. Tserng K-Y, Kliegman R, Miettinen E-L, Kalhan S. A rapid, simple, and sensitive procedure for the determination of free fatty acids in plasma using glass capillary column gas-liquid chromatography, *Journal of lipid research*, 1981, 22(5): 852-858.

37. Tiuca I, Nagy K, Oprean R. Recent developments in fatty acids profile determination in biological samples-a review, *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 2015, 23(4): 371-384.

38. Skipski V, Peterson R, Barclay M. Quantitative analysis of phospholipids by thin-layer chromatography, *Biochemical Journal*, 1964, 90(2): 374-378.

39. Schellekens J. The use of molecular chemistry (pyrolysis-GC/MS) in the environmental interpretation of peat. Wageningen UR. 2013.

40. Abian J. The coupling of gas and liquid chromatography with mass spectrometry, *Journal of mass spectrometry*, 1999, 34(3): 157-168.

41. McNair HM, Miller JM, Snow NH. Basic gas chromatography. John Wiley & Sons. 2019.

42. Özkan E. Down Sendromunun Tanısına Yönelik Seçilmiş Metabolitlerin Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometrisi ile Tayini. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2017.

43. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride Metabolism in the Liver, *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 1-8.

44. Chow CK. Fatty acids in foods and their health implications. *CRC press.* 2007.

45. Prates RE, Von Frankenberg AD, da Costa Rodrigues T. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: A review, *Clinical & Biomedical Research*, 2015, 35(3).

46. Ulusal Gıda Kompozisyonun Veri Tabanı. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu, T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. 2013.

47. Zock P, Blom W, Nettleton J, Hornstra G. Progressing Insights into the Role of Dietary Fats in the Prevention of Cardiovascular Disease, *Current Cardiology Reports*, 2016, 18.

48. Flores G, Blanch GP, Del Castillo MLR. Effect of postharvest methyl jasmonate treatment on fatty acid composition and phenolic acid content in olive fruits during storage, *J Sci Food Agric*, 2017, 97(9): 2767-2772.

49. Becker W, Eriksson A, Haglund M, Wretling S. Contents of total fat, fatty acids, starch, sugars and dietary fibre in Swedish market basket diets, *Br J Nutr*, 2015, 113(9): 1453-65.

50. Navarro-Prado S, Schmidt-RioValle J, Montero-Alonso MA, Fernandez-Aparicio A, Gonzalez-Jimenez E. Unhealthy Lifestyle and Nutritional Habits Are Risk Factors for Cardiovascular Diseases Regardless of Professed Religion in University Students, *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(12).

51. Dias Fda S, Passos ME, do Carmo M, Lopes ML, Valente Mesquita VL. Fatty acid profile of biscuits and salty snacks consumed by Brazilian college students, *Food Chem*, 2015, 171: 351-5.

52. Hamilton JA, Johnson RA, Corkey B, Kamp F. Fatty acid transport: the diffusion mechanism in model and biological membranes, *J Mol Neurosci*, 2001, 16(2-3): 99-108; discussion 151-7.

53. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion, *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 2016, 30(2): 145-159.

54. Hegyi T, Weinberger B, Memon N, Carayannopoulos M, Huber AH, Kleinfeld AM. Plasma unbound free fatty acid profiles in premature infants before and after intralipid infusion, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(14): 2320-2325.

55. Ramirez M, Amate L, Gil A. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources, *Early Hum Dev*, 2001, 65 Suppl: S95-s101.

56. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.

57. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR, Ulukaya E, Cangül H. *Lippincott's illustrated review serisinden: biyokimya*. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007.

58. Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic acid: Physiological role, metabolism and nutritional implications, *Frontiers in physiology*, 2017, 8: 902.

59. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases, *Annu Rev Nutr*, 2004, 24: 345-76.

60. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review, *Life Sci*, 2018, 203: 255-267.

61. Chamberlin AJ, Bauer JE. Dietary gamma-linolenic acid supports arachidonic acid accretion and associated Δ-5 desaturase activity in feline uterine but not ovarian tissues, *Journal of nutritional science*, 2014, 3: e43-e43.

62. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma, *European journal of pharmacology*, 2011, 668: S50-S58.

63. Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Cunnane SC. α-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2009, 80(2): 85-91.

64. Borghi C, Cicero AFG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Their potential role in blood pressure prevention and management, *Heart international*, 2006, 2(2): 98-98.

65. Ayhan İ, Çam SA, Uysal F, Arslan SO. The importance of fatty acid composition changes in terms of cardiovascular diseases, *Turk J Clin Lab*, 2020, 4: 323-333.

66. Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids, *Prog Lipid Res*, 2014, 53: 124-44.

67. Schonfeld P, Reiser G. Brain energy metabolism spurns fatty acids as fuel due to their inherent mitotoxicity and potential capacity to unleash neurodegeneration, *Neurochem Int*, 2017, 109: 68-77.

68. Rawicz W, Olbrich KC, McIntosh T, Needham D, Evans E. Effect of chain length and unsaturation on elasticity of lipid bilayers, *Biophys J*, 2000, 79(1): 328-39.

69. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(2): 112-24.

70. Hedo JA, Collier E, Watkinson A. Myristyl and palmityl acylation of the insulin receptor, *J Biol Chem*, 1987, 262(3): 954-7.

71. Olson EN, Towler DA, Glaser L. Specificity of fatty acid acylation of cellular proteins, *J Biol Chem*, 1985, 260(6): 3784-90.

72. Samuelsson B. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes: formation and biological roles, *Harvey lectures*, 1979, 75: 1-40.

73. Solinas G, Borén J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe?, *Molecular metabolism*, 2015, 4(5): 367-377.

74. Paton CM, Ntambi JM. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(1): E28-37.

75. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase, *J Biol Chem*, 1999, 274(1): 471-7.

76. Rodriguez A, Sarda P, Nessmann C, Boulot P, Leger CL, Descomps B. Delta6- and delta5-desaturase activities in the human fetal liver: kinetic aspects, *J Lipid Res*, 1998, 39(9): 1825-32.

77. Abe Y, Okada T, Iguchi H, Saito E, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, vd. Association of changes in body fatness and fatty acid composition of plasma phospholipids during early puberty in Japanese children, *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(12): 1102-9.

78. Sjögren P, Sierra-Johnson J, Gertow K, Rosell M, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, vd. Fatty acid desaturases in human adipose tissue:

relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance, *Diabetologia*, 2008, 51(2): 328-335.

79. Maruyama C, Yoneyama M, Suyama N, Yoshimi K, Teramoto A, Sakaki Y, Suto Y, Takahashi K, vd. Differences in serum phospholipid fatty acid compositions and estimated desaturase activities between Japanese men with and without metabolic syndrome, *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2008: 0812050007-0812050007.

80. Saito E, Okada T, Abe Y, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Hara M, Ayusawa M, vd. Docosahexaenoic acid content in plasma phospholipids and desaturase indices in obese children, *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2011: 1102040344-1102040344.

81. Katan MB, Deslypere JP, Penders M, van Staveren WA. Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids, *Annals of nutrition and metabolism*, 1991, 35(5): 249-252.

82. Farquhar JW, Ahrens EH. Effects of dietary fats on human erythrocyte fatty acid patterns, *The Journal of clinical investigation*, 1963, 42(5): 675-685.

83. Jackson KH, Harris WS. Blood Fatty Acid Profiles: New Biomarkers for Cardiometabolic Disease Risk, *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(5): 22.

84. Wiese DM, Horst SN, Brown CT, Allaman MM, Hodges ME, Slaughter JC, Druce JP, Beaulieu DB, vd. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis, *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156387.

85. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nälsén C, Berglund L, vd. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study, *Diabetologia*, 2001, 44(3): 312-319.

86. Goozee K, Chatterjee P, James I, Shen K, Sohrabi HR, Asih PR, Dave P, Ball B, vd. Alterations in erythrocyte fatty acid composition in preclinical Alzheimer's disease, *Scientific reports*, 2017, 7(1): 1-9.

87. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, vd. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial, *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(1): 225-36.

88. Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge HH, Woodward W, Baldauf-Wagner S, Waichunas D, Bumgarner L, vd. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease, *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 2014, 38(1): 111-120.

89. Cole GM, Frautschy SA. Docosahexaenoic acid protects from amyloid and dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model, *Nutrition and health*, 2006, 18(3): 249-259.

90. Khaddaj-Mallat R, Rousseau É. MAG-EPA and 17, 18-EpETE target cytoplasmic signalling pathways to reduce short-term airway hyperresponsiveness, *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2015, 467(7): 1591-1605.

91. Hiram R, Morin C, Fortin S, Rousseau E. MAG-DHA, Precursor of D-Series Resolvins, Induces Powerful Resolution of Various Components of Pulmonary Hypertension Induced By Monocrotaline in Rats, *Pulmonary and Critical Care Medicine*, 2016, 1: 27-35.

92. van der Wurff ISM, von Schacky C, Berge K, Zeegers MP, Kirschner PA, de Groot RHM. Association between Blood Omega-3 Index and Cognition in Typically Developing Dutch Adolescents, *Nutrients*, 2016, 8(1): 13.

93. Jackson PA, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. Docosahexaenoic acid-rich fish oil modulates the cerebral hemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults, *Biological psychology*, 2012, 89(1): 183-190.

94. Nemets B, Stahl Z, Belmaker R. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder, *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159(3): 477-479.

95. Trebble TM, Arden NK, Wootton SA, Calder PC, Mullee MA, Fine DR, Stroud MA. Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease, *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(5): 1137-44.

96. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients, *Biological psychiatry*, 1998, 43(5): 315-319.

97. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin M-J, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial, *The American journal of clinical nutrition*, 2009, 89(2): 641-651.

98. Fowler KH, Chapkin RS, McMurray DN. Effects of purified dietary n-3 ethyl esters on murine T lymphocyte function, *J Immunol*, 1993, 151(10): 5186-97.

99. Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K. Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease--a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial, *J Intern Med Suppl*, 1989, 731: 225-32.

100. Hillier K, Jewell R, Dorrell L, Smith CL. Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease, *Gut*, 1991, 32(10): 1151-1155.

101. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S, Dignass A, Serhan CN, Kang JX. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(30): 11276-11281.

102. Chapkin RS, Davidson LA, Ly L, Weeks BR, Lupton JR, McMurray DN. Immunomodulatory effects of (n-3) fatty acids: putative link to inflammation and colon cancer, *The Journal of nutrition*, 2007, 137(1): 200S-204S.

103. Lohner S, Vágási J, Marosvölgyi T, Tényi T, Decsi T. Inverse association between 18-carbon trans fatty acids and intelligence quotients in smoking schizophrenia patients, *Psychiatry Res*, 2014, 215(1): 9-13.

104. Rodriguez-Perez N, Schiavi E, Frei R, Ferstl R, Wawrzyniak P, Smolinska S, Sokolowska M, Sievi NA, vd. Altered fatty acid metabolism and reduced stearoyl-coenzyme a desaturase activity in asthma, *Allergy*, 2017, 72(11): 1744-1752.

105. Djousse L, Weir NL, Hanson NQ, Tsai MY, Gaziano JM. Plasma phospholipid concentration of cis-palmitoleic acid and risk of heart failure, *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6): 703-9.

106. Ebbesson SE, Lopez-Alvarenga JC, Okin P, Devereux RB, Elizabeth Tejero M, Harris W, Ebbesson LE, MacCluer J, vd. Heart rate is associated with markers of fatty acid desaturation: the GOCADAN study, *International journal of circumpolar health*, 2012, 71(1): 17343.

107. Warensjö E, Sundström J, Vessby B, Cederholm T, Risérus U. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study, *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(1): 203-9.

108. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, vd. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015, *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1): 1-25.

109. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015, *Eur Heart J*, 2015, 36(40): 2696-705.

110. Makiguchi M, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart, *Cardiovasc Drugs Ther*, 1991, 5(4): 753-61.

111. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension, *Hypertension*, 1995, 26(1): 193-8.

112. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(14): 6452-6.

113. Carlsson M, Wessman Y, Almgren P, Groop L. High levels of nonesterified fatty acids are associated with increased familial risk of cardiovascular disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(6): 1588-94.

114. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects, *Diabetes*, 2003, 52(12): 2882-7.

115. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy, *Diabetes*, 2004, 53(11): 2873-82.

116. Mathew M, Tay E, Cusi K. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects, *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 9.

117. Khawaja O, Bartz TM, Ix JH, Heckbert SR, Kizer JR, Zieman SJ, Mukamal KJ, Tracy RP, vd. Plasma free fatty acids and risk of atrial fibrillation (from the Cardiovascular Health Study), *Am J Cardiol*, 2012, 110(2): 212-6.

118. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease?, *Prev Med*, 2004, 39(1): 212-20.

119. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Lakka TA, Salonen JT. Fish oil–derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study, *Circulation*, 2000, 102(22): 2677-2679.

120. Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Sacks FM, Rimm EB, Heckbert SR, Siscovick DS, vd. Association of plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study, *Circulation*, 2012, 125(9): 1084-1093.

121. Kromhout D, Geleijnse JM, de Goede J, Griep LMO, Mulder BJ, de Boer M-J, Deckers JW, Boersma E, vd. n-3 Fatty acids, ventricular arrhythmia–related

events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes, *Diabetes care*, 2011, 34(12): 2515-2520.

122. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, Francis SA, Lumish H, vd. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial, *Circulation*, 2016, 134(5): 378-391.

123. Minihane AM, Armah CK, Miles EA, Madden JM, Clark AB, Caslake MJ, Packard CJ, Kofler BM, vd. Consumption of fish oil providing amounts of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid that can be obtained from the diet reduces blood pressure in adults with systolic hypertension: a retrospective analysis, *The Journal of nutrition*, 2016, 146(3): 516-523.

124. Agbor LN, Walsh MT, Boberg JR, Walker MK. Elevated blood pressure in cytochrome P4501A1 knockout mice is associated with reduced vasodilation to omega− 3 polyunsaturated fatty acids, *Toxicology and applied pharmacology*, 2012, 264(3): 351-360.

125. Nagaraj C, Tang B, Nagy BM, Papp R, Jain PP, Marsh LM, Meredith AL, Ghanim B, vd. Docosahexaenoic acid causes rapid pulmonary arterial relaxation via KCa channel-mediated hyperpolarisation in pulmonary hypertension, *European Respiratory Journal*, 2016, 48(4): 1127-1136.

126. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, vd. Effects of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratios on coronary atherosclerosis in statin-treated patients with coronary artery disease, *Am J Cardiol*, 2013, 111(1): 6-11.

127. Lee SM, An WS. Cardioprotective effects of omega -3 PUFAs in chronic kidney disease, *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 712949.

128. Fan Y-Y, Ly LH, Barhoumi R, McMurray DN, Chapkin RS. Dietary docosahexaenoic acid suppresses T cell protein kinase Cθ lipid raft recruitment and IL-2 production, *The Journal of Immunology*, 2004, 173(10): 6151-6160.

129. Westphal C, Konkel A, Schunck W-H. CYP-eicosanoids—a new link between omega-3 fatty acids and cardiac disease?, *Prostaglandins & other lipid mediators*, 2011, 96(1-4): 99-108.

130. Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(3): 441-5.

131. Tuncer M. Ateroskleroz ve endotele-bağımlı cevaplar, *FABAD J. Pharm. Sci*, 1991, 16(239): 249.

132. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man, *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(5): 1105-1115.

133. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review, *J Lipid Res*, 1989, 30(6): 785-807.

134. Dönmez ME, Asova M. Prostaglandinlerin Kadın Reprodüktif Sistemi Üzerine Etkileri Ve Gebelikte Kullanılmaları, *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 1987, 7(1): 9-15.

135. Covington M. Omega-3 fatty acids, *American family physician*, 2004, 70(1): 133-140.

136. Kromhout D. n-3 fatty acids and coronary heart disease: epidemiology from Eskimos to Western populations, *Journal of internal medicine*, 1989, 225(S731): 47-51.

137. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, Djousse L, Engler MB, Kris-Etherton PM, Mozaffarian D, Siscovick DS, vd. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association, *Circulation*, 2018, 138(1): e35-e47.

138. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CdL. The Inverse Relation between Fish Consumption and 20-Year Mortality from Coronary Heart Disease, *New England Journal of Medicine*, 1985, 312(19): 1205-1209.

139. Kawashima H, Akimoto K, Jareonkitmongkol S, Shirasaka N, Shimizu S. Nicardipine and nifedipine inhibit fatty acid desaturases in rat liver

microsomes, *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1996, 60(10): 1672-1676.

140. Brindle N, Ontko JA. Suppression of triglyceride secretion by epinephrine in isolated rat hepatocytes, *Biochemical and biophysical research communications*, 1986, 141(1): 191-197.

141. Oberhaensli RD, Schwendimann R, Keller U. Effect of norepinephrine on ketogenesis, fatty acid oxidation, and esterification in isolated rat hepatocytes, *Diabetes*, 1985, 34(8): 774-779.

142. Müller-Wieland D, Behnke B, Diederichsen D, Krone W. Inhibition of fatty acid synthesis by stimulation of alpha- and beta-adrenergic receptors in human mononuclear leukocytes, *Horm Metab Res*, 1994, 26(4): 169-72.

143. Stark B, Keller U. α 1-Adrenergic stimulation of ketogenesis and fatty acid oxidation is associated with inhibition of lipogenesis in rat hepatocytes, *Experientia*, 1987, 43(10): 1104-1106.

144. Onay-Besikci A, Suzmecelik E, Ozcelikay AT. Carvedilol suppresses fatty acid oxidation and stimulates glycolysis in C2C12 cells, *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2012, 90(8): 1087-1093.

145. Newman RJ. Comparison of the antilipolytic effect of metoprolol, acebutolol, and propranolol in man, *Br Med J*, 1977, 2(6087): 601-3.

146. Harms HH, Gooren L, Spoelstra AJ, Hesse C, Verschoor L. Blockade of isoprenaline-induced changes in plasma free fatty acids, immunoreactive insulin levels and plasma renin activity in healthy human subjects, by propranolol, pindolol, practolol, atenolol, metoprolol and acebutolol, *British journal of clinical pharmacology*, 1978, 5(1): 19-26.

147. Joos C, Kewitz H, Reinhold-Kourniati D. Effects of diuretics on plasma lipoproteins in healthy men, *European journal of clinical pharmacology*, 1980, 17(4): 251-257.

148. Shahin MH, Gong Y, McDonough CW, Rotroff DM, Beitelshees AL, Garrett TJ, Gums JG, Motsinger-Reif A, vd. A genetic response score for hydrochlorothiazide use: insights from genomics and metabolomics integration, *Hypertension*, 2016, 68(3): 621-629.

149. Hiltunen TP, Rimpela JM, Mohney RP, Stirdivant SM, Kontula KK. Effects of four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension, *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187729.

150. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, Canessa ML, DeFronzo RA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca2+ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension, *Diabetes*, 1995, 44(6): 665-71.

151. Yasu T, Mutoh A, Wada H, Kobayashi M, Kikuchi Y, Momomura S, Ueda S. Renin-Angiotensin System Inhibitors Can Prevent Intravenous Lipid Infusion-Induced Myocardial Microvascular Dysfunction and Leukocyte Activation, *Circ J*, 2018, 82(2): 494-501.

152. Donato M, Jurado A, Antunes-Madeira M, Madeira V. Bacillus stearothermophilus as a model to evaluate membrane toxicity of a lipophilic environmental pollutant (DDT), *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 1997, 33(2): 109-116.

153. Sikkema J, de Bont JA, Poolman B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1995, 59(2): 201-222.

154. Rosa SM, Antunes-Madeira MC, Matos MJ, Jurado AS, Madeira VM. Lipid composition and dynamics of cell membranes of Bacillus stearothermophilus adapted to amiodarone, *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1487(2-3): 286-95.

155. Fromenty B, Fisch C, Labbe G, Degott C, Deschamps D, Berson A, Letteron P, Pessayre D. Amiodarone inhibits the mitochondrial beta-oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver in mice, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1990, 255(3): 1371-1376.

156. Wooles W, Borzelleca J, Branham Jr G. Effect of acute and prolonged salicylate administration on liver and plasma triglyceride levels and diet-induced hypercholesterolemia, *Toxicology and applied pharmacology*, 1967, 10(1): 1-7.

157. Hawley SA, Fullerton MD, Ross FA, Schertzer JD, Chevtzoff C, Walker KJ, Peggie MW, Zibrova D, vd. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase, *Science*, 2012, 336(6083): 918-922.

158. Uppala R, Dudiak B, Beck ME, Bharathi SS, Zhang Y, Stolz DB, Goetzman ES. Aspirin increases mitochondrial fatty acid oxidation, *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 482(2): 346-351.

159. Hsieh C-C, Chiu H-H, Wang C-H, Kuo C-H. Aspirin modifies inflammatory mediators and metabolomic profiles and contributes to the suppression of obesity-associated breast cancer cell growth, *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(13): 4652.

160. Morisaki N, Lindsey JA, Milo GE, Cornwell DG. Fatty acid metabolism and cell proliferation. III. Effect of prostaglandin biosynthesis either from exogenous fatty acid or endogenous fatty acid release with hydralazine, *Lipids*, 1983, 18(5): 349-52.

161. Velliquette RA, Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 307(3): 1104-1111.

162. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, Iida M, Ishigaki Y, Ishibashi S, Umemoto S, Egusa G, vd. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017, *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2018, 25(9): 846-984.

163. Barter PJ, Rye KA. New Era of Lipid-Lowering Drugs, *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2): 458-75.

164. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(11): 1712-9.

165. Roglans N, Sanguino E, Peris C, Alegret M, Vázquez M, Adzet T, Díaz C, Hernández G, vd. Atorvastatin treatment induced peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression and decreased plasma nonesterified fatty acids and liver triglyceride in fructose-fed rats, *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 232-9.

166. Mitropoulos KA, Armitage JM, Collins R, Meade TW, Reeves BE, Wallendszus KR, Wilson SS, Lawson A, vd. Randomized placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids. The Oxford Cholesterol Study Group, *Eur Heart J*, 1997, 18(2): 235-41.

167. Rise P, Pazzucconi F, Sirtori C, Galli C. Statins enhance arachidonic acid synthesis in hypercholesterolemic patients, *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 2001, 11(2): 88-94.

168. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism, *Circulation*, 1998, 98(19): 2088-93.

169. Calvert GD, Blight L, Franklin J, Oliver J, Wise P, Gallus AS. The effects of clofibrate on plasma glucose, lipoproteins, fibrinogen, and other biochemical and haematological variables in patients with mature onset diabetes mellitus, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1980, 17(5): 355-362.

170. Mussoni L, Mannucci L, Sirtori C, Pazzucconi F, Bonfardeci G, Cimminiello C, Notarbartolo A, Scafidi V, vd. Effects of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients, *Atherosclerosis*, 2000, 148(2): 397-406.

171. Avogaro A, Piliego T, Catapano A, Miola M, Tiengo A, Group GS. The effect of gemfibrozil on lipid profile and glucose metabolism in

hypertriglyceridaemic well-controlled non-insulin-dependent diabetic patients, *Acta diabetologica*, 1999, 36(1-2): 27-33.

172. Strand E, Lysne V, Grinna ML, Bohov P, Svardal A, Nygård O, Berge RK, Bjørndal B. Short-Term Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors α and γ Induces Tissue-Specific Effects on Lipid Metabolism and Fatty Acid Composition in Male Wistar Rats, *PPAR research*, 2019, 2019: 8047627-8047627.

173. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, vd. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, 2018, 39(33): 3021-3104.

174. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, vd. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.

175. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, vd. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, *European heart journal*, 2013, 34(38): 2949-3003.

176. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification, *Canadian journal of biochemistry and physiology*, 1959, 37(8): 911-917.

177. Morrison WR, Smith LM. Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride–methanol, *Journal of lipid research*, 1964, 5(4): 600-608.

178. Kang JX, Wang J. A simplified method for analysis of polyunsaturated fatty acids, *BMC biochemistry*, 2005, 6(1): 1-4.

179. Dimas P, Montani L, Pereira JA, Moreno D, Trötzmüller M, Gerber J, Semenkovich CF, Köfeler HC, vd. CNS myelination and remyelination depend on fatty acid synthesis by oligodendrocytes, *Elife*, 2019, 8: e44702.

180. Liu K-d, Acharjee A, Hinz C, Liggi S, Murgia A, Denes J, Gulston MK, Wang X, vd. Consequences of Lipid Remodeling of Adipocyte Membranes Being Functionally Distinct from Lipid Storage in Obesity, *Journal of Proteome Research*, 2020, 19(10): 3919-3935.

181. Montani L, Pereira JA, Norrmén C, Pohl HB, Tinelli E, Trötzmüller M, Figlia G, Dimas P, vd. De novo fatty acid synthesis by Schwann cells is essential for peripheral nervous system myelination, *Journal of Cell Biology*, 2018, 217(4): 1353-1368.

182. Roberts LD, West JA, Vidal-Puig A, Griffin JL. Methods for performing lipidomics in white adipose tissue, *Methods in enzymology*, 2014, 538: 211-231.

183. Rodrigo R, Miranda-Merchak A, Valenzuela Grau R, Bachler JP, Vergara L. Modulation of (Na, K)-ATPase activity by membrane fatty acid composition: therapeutic implications in human hypertension, *Clinical and Experimental Hypertension*, 2014, 36(1): 17-26.

184. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man, *J Lipid Res*, 1985, 26(2): 194-202.

185. Bittner D, Goeller M, Zopf Y, Achenbach S, Marwan M. Early-onset coronary atherosclerosis in patients with low levels of omega-3 fatty acids, *European journal of clinical nutrition*, 2020, 74(4): 651-656.

186. Svendsen K, Olsen T, Nordstrand Rusvik TC, Ulven SM, Holven KB, Retterstøl K, Telle-Hansen VH. Fatty acid profile and estimated desaturase

activities in whole blood are associated with metabolic health, *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 102.

187. Chiu H-H, Kuo C-H. Gas chromatography-mass spectrometry-based analytical strategies for fatty acid analysis in biological samples, *Journal of food and drug analysis*, 2020, 28(1): 60-73.

188. Lima E, Abdalla D. High-performance liquid chromatography of fatty acids in biological samples, *Analytica Chimica Acta*, 2002, 465(1-2): 81-91.

189. Bystrická Z, Ďuračková Z. Gas chromatography determination of fatty acids in the human erythrocyte membranes–A review, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2016, 115: 35-40.

190. Khan AI, Runcorn U. A GC-FID method for the comparison of acid-and base-catalyzed derivatization of fatty acids to FAMEs in three edible oils, *Thermo Scientific. Application Note*, 2013, 20733.

191. Mahanty A, Ranjan Maji S, Ganguly S, Mohanty B. *GC-MS Fingerprinting of Fatty Acids of Freshwater Mollusc Lamellidens Marginalis using Different Columns*. 2015, TR-WaxMS and TR-FAME. J Anal Bioanal Tech 6: 238. doi: 10.4172/2155-9872 ….

192. Dodds ED, McCoy MR, Rea LD, Kennish JM. Gas chromatographic quantification of fatty acid methyl esters: flame ionization detection vs. electron impact mass spectrometry, *Lipids*, 2005, 40(4): 419-428.

193. Marchioni DM, de Oliveira MF, Carioca AAF, Miranda AAM, Carvalho AM, Oki E, Norde MM, Rogero MM, vd. Plasma fatty acids: Biomarkers of dietary intake?, *Nutrition*, 2019, 59: 77-82.

194. Katan M, Deslypere J, Van Birgelen A, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study, *Journal of lipid research*, 1997, 38(10): 2012-2022.

195. Blair HC, Sepulveda J, Papachristou DJ. Nature and nurture in atherosclerosis: The roles of acylcarnitine and cell membrane-fatty acid intermediates, *Vascul Pharmacol*, 2016, 78: 17-23.

196. Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease, *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 1-20.

197. Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, Sasaki J. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease, *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(9): 723-34.

198. Lemaitre RN, King IB, Rice K, McKnight B, Sotoodehnia N, Rea TD, Johnson CO, Raghunathan TE, vd. Erythrocyte very long-chain saturated fatty acids associated with lower risk of incident sudden cardiac arrest, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2014, 91(4): 149-153.

199. Chei C-L, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Sankai T, Okada T, Imano H, Ohira T, vd. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease—Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)—, *Circulation Journal*, 2018, 82(12): 3013-3020.

200. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, Conlin PR, Erlinger TP, vd. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial, *Jama*, 2005, 294(19): 2455-2464.

201. Members WG, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, vd. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association, *Circulation*, 2010, 121(7): 948-954.

202. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, vd. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies, *The American journal of clinical nutrition*, 2009, 89(5): 1425-1432.

203. Nestel P, Clifton P, Noakes M. Effects of increasing dietary palmitoleic acid compared with palmitic and oleic acids on plasma lipids of hypercholesterolemic men, *J Lipid Res*, 1994, 35(4): 656-62.

204. Erkkilä AT, Lehto S, Pyörälä K, Uusitupa MI. n− 3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease, *The American journal of clinical nutrition*, 2003, 78(1): 65-71.

205. Luostarinena R, Boberg M, Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death, *Atherosclerosis*, 1993, 99(2): 187-193.

206. Harris WS, Assaad B, Poston WC. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease, *The American journal of cardiology*, 2006, 98(4): 19-26.

207. Grynberg A. Hypertension prevention: from nutrients to (fortified) foods to dietary patterns. Focus on fatty acids, *Journal of human hypertension*, 2005, 19(3): S25-S33.

208. Gerber RT, Holemans K, O'Brien-Coker I, Mallet AI, van Bree R, Van Assche FA, Poston L. Cholesterol-independent endothelial dysfunction in virgin and pregnant rats fed a diet high in saturated fat, *The Journal of physiology*, 1999, 517(Pt 2): 607.

209. Zheng Z-J, Folsom AR, Ma J, Arnett DK, McGovern PG, Eckfeldt JH, Investigators AS. Plasma fatty acid composition and 6-year incidence of hypertension in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *American journal of epidemiology*, 1999, 150(5): 492-500.

210. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials, *Circulation*, 1993, 88(2): 523-533.

211. Forsyth J, Willatts P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial, *Bmj*, 2003, 326(7396): 953.

212. Daneshmand R, Kurl S, Tuomainen T-P, Virtanen JK. Associations of estimated Δ-5-desaturase and Δ-6-desaturase activities with stroke risk factors and risk of stroke: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, *British Journal of Nutrition*, 2017, 117(4): 582-590.

213. Yang B, Ding F, Wang F-L, Yan J, Ye X-W, Yu W, Li D. Association of serum fatty acid and estimated desaturase activity with hypertension in middle-aged and elderly Chinese population, *Scientific reports*, 2016, 6(1): 1-9.

214. Matsumoto C, Hanson NQ, Tsai MY, Glynn RJ, Gaziano JM, Djoussé L. Plasma phospholipid saturated fatty acids and heart failure risk in the Physicians' Health Study, *Clinical nutrition*, 2013, 32(5): 819-823.

215. Akiko JSGYKIHipmo-uajYHTNDCKSYAIYT. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study, *The American journal of clinical nutrition*, 2010, 92(4): 759-765.

216. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Zheng Y, Westerhout CM, Ezekowitz JA. Dietary fatty acids intake and mortality in patients with heart failure, *Nutrition*, 2014, 30(11-12): 1366-1371.

217. Yamagishi K, Nettleton JA, Folsom AR, Investigators AS. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *American heart journal*, 2008, 156(5): 965-974.

218. Lemaitre RN, McKnight B, Sotoodehnia N, Fretts AM, Qureshi WT, Song X, King IB, Sitlani CM, vd. Circulating very long-chain saturated fatty acids and heart failure: the cardiovascular health study, *Journal of the American Heart Association*, 2018, 7(21): e010019.

219. Imamura F, Lemaitre RN, King IB, Song X, Steffen LM, Folsom AR, Siscovick DS, Mozaffarian D. Long-chain monounsaturated Fatty acids and incidence of congestive heart failure in 2 prospective cohorts, *Circulation*, 2013, 127(14): 1512-1521.

220. Øie E, Ueland T, Dahl C, Bohov P, Berge C, Yndestad A, Gullestad L, Aukrust P, vd. Fatty acid composition in chronic heart failure: low circulating levels of eicosatetraenoic acid and high levels of vaccenic acid are associated with disease severity and mortality, *Journal of internal medicine*, 2011, 270(3): 263-272.

221. Morin SJ, Gaziano JM, Djoussé L. Relation between plasma phospholipid oleic acid and risk of heart failure, *European journal of nutrition*, 2018, 57(8): 2937-2942.

222. Delgado GE, Krämer BK, Lorkowski S, März W, von Schacky C, Kleber ME. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality—The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study, *Journal of Clinical Lipidology*, 2017, 11(1): 126-135. e5.

223. Rupp H, Rupp TP, Alter P, Maisch B. Inverse shift in serum polyunsaturated and monounsaturated fatty acids is associated with adverse dilatation of the heart, *Heart*, 2010, 96(8): 595-598.

224. Le CH, Mulligan CM, Routh MA, Bouma GJ, Frye MA, Jeckel KM, Sparagna GC, Lynch JM, vd. Delta-6-desaturase links polyunsaturated fatty acid metabolism with phospholipid remodeling and disease progression in heart failure, *Circulation: Heart Failure*, 2014, 7(1): 172-183.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılacağınız çalışma bilimsel amaçlı bir araştırma projesidir. Çalışmanın başlığı "**Yağ asitleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin farmakolojik açıdan incelenmesi**"dir. Çalışma kapsamında kan yağ asit düzeyleri analiz edilerek, kardiyovasküler hastalıklar ile yağ asidi arasında bir ilişki olup olmadığı incelenecektir.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda rutin testler için alınan kan örneğinize ilave olarak yaklaşık 5mL kan alınacaktır. Kan örneğinizin bilimsel değerlendirmesinde hasta dosya bilgilerinizden de faydalanılacaktır.

Çalışmaya katılmanız tamamen isteğe bağlıdır, istediğiniz zaman katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Çalışmaya katıldığınız takdirde herhangi bir riskle karşılaşmayacağınız öngörülmektedir. Çalışmaya katıldığınız için herhangi bir ödeme veya tazminat almayacaksınız.

Çalışma sonrasında elde edilen veriler, açık kimliğiniz saklı kalmak koşuluyla bilimsel çalışmalar kapsamında kullanılacaktır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı beliritilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda ismi yazılı hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı olmaksızın kendi irademle katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllünün Adı-Soyadı

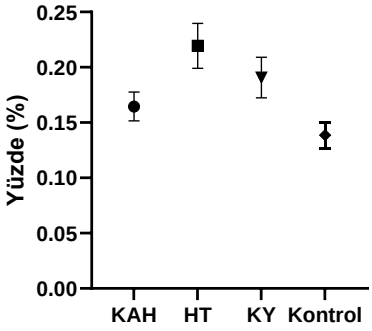
Bilgilendirmeyi yapanın Adı-Soyadı

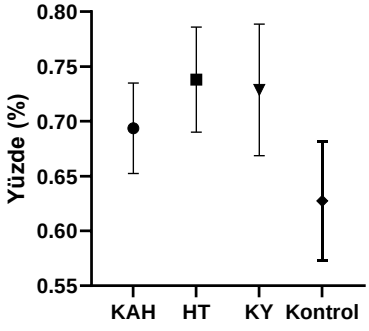
İmza:

İmza:

EK-3. Kompozisyondaki yağ asidi yüzdelerinin grafik olarak sunumu

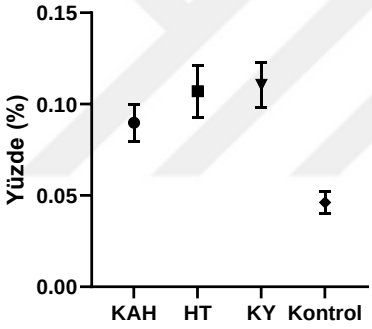
Gruplardaki Miristik Asit (C14:0) Yüzdesi Dağılımı

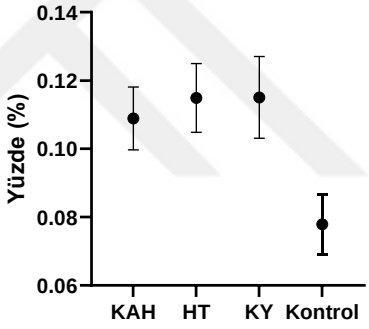




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

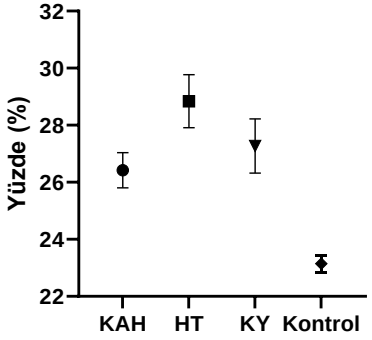
Gruplardaki Pentadekanoik Asit (C15:0) Yüzdesi Dağılımı

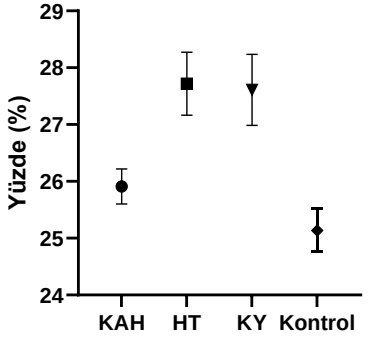




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

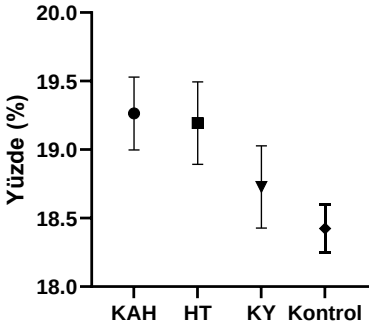
Gruplardaki Palmitik Asit (C16:0) Yüzdesi Dağılımı

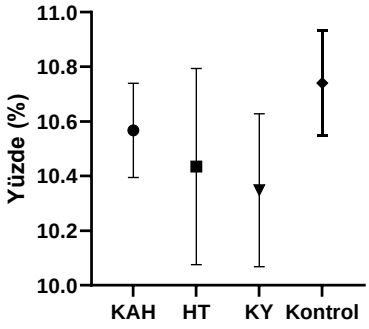




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

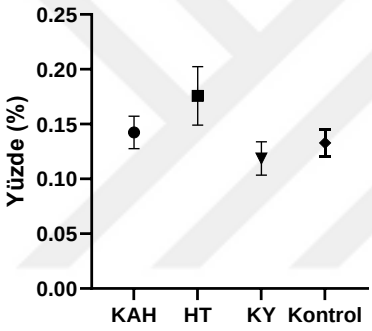
Gruplardaki Stearik Asit (C18:0) Yüzdesi Dağılımı

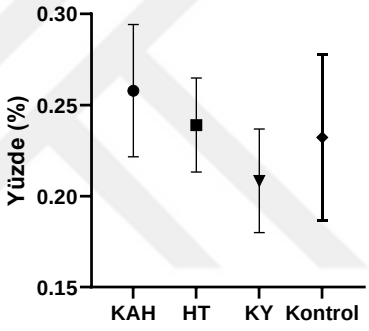




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

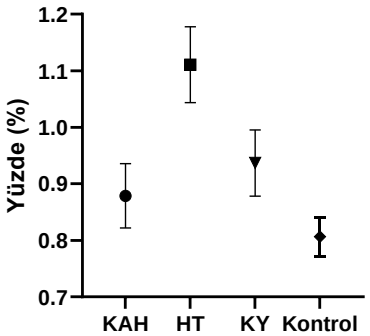
Gruplardaki Araşidik Asit (C20:0) Yüzdesi Dağılımı

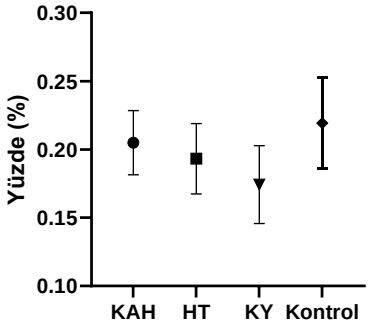




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

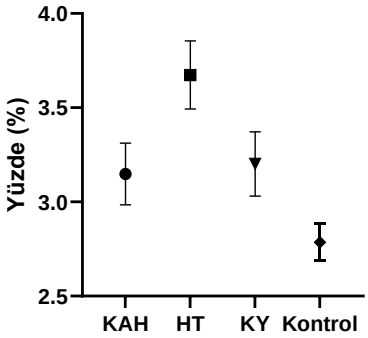
Gruplardaki Behenik Asit (C22:0) Yüzdesi Dağılımı

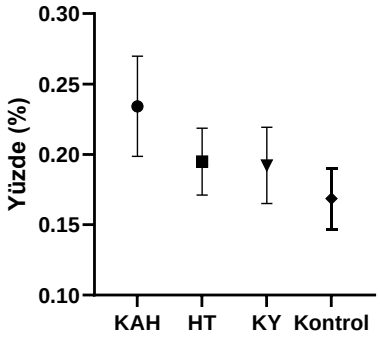




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

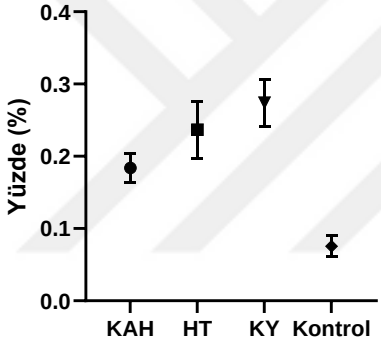
Gruplardaki Lignoserik Asit (C24:0) Yüzdesi Dağılımı

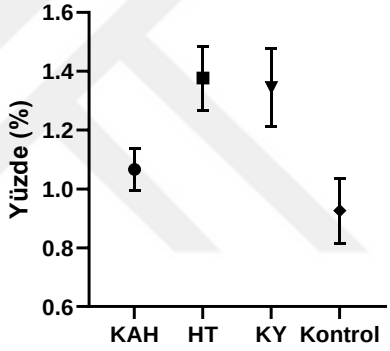




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

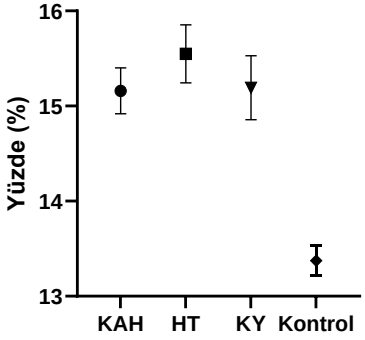
Gruplardaki Palmitoleik Asit (C16:1n7) Yüzdesi Dağılımı

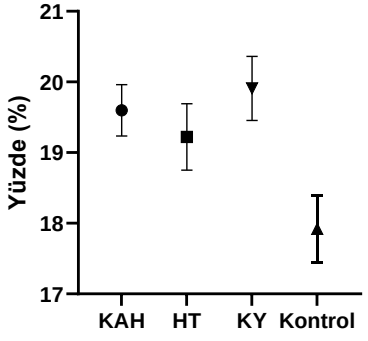




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

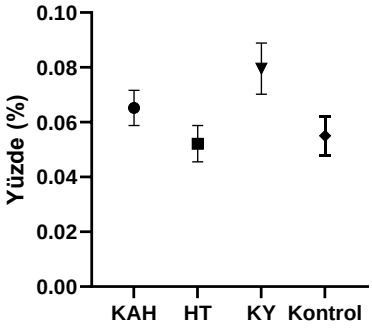
Gruplardaki Oleik Asit (C18:1n9c) Yüzdesi Dağılımı

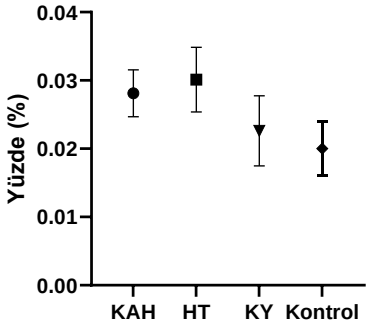




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

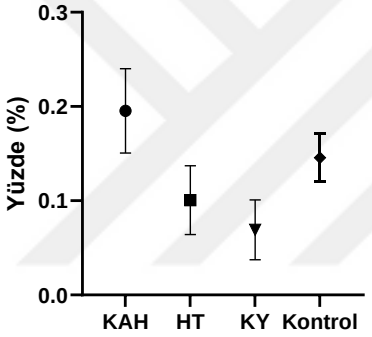
Gruplardaki Eikosenoik Asit (C20:1n9) Yüzdesi Dağılımı

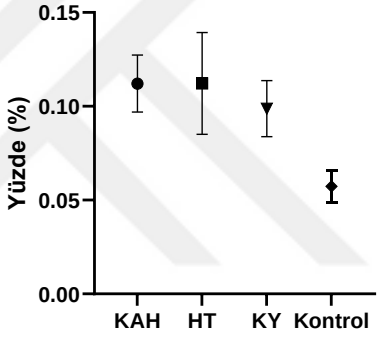




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

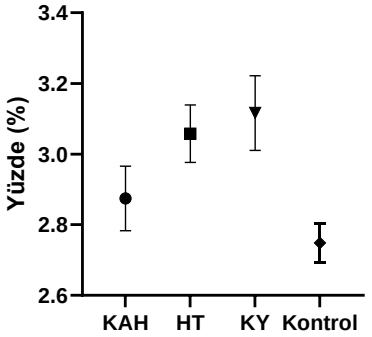
Gruplardaki Erusik Asit (C22:1n9) Yüzdesi Dağılımı

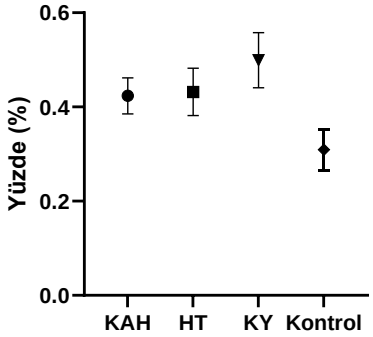




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

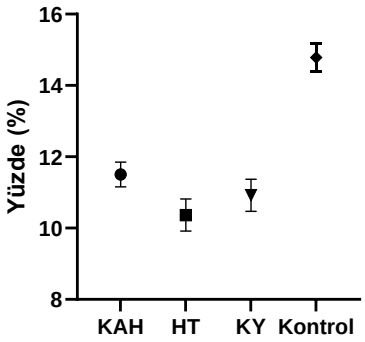
Gruplardaki Nervonik Asit (C24:1n9) Yüzdesi Dağılımı

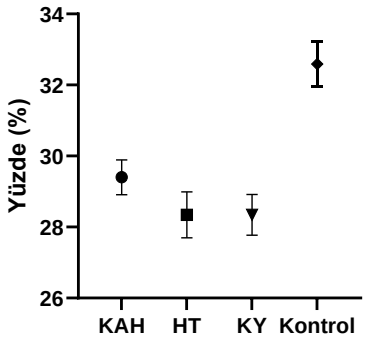




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

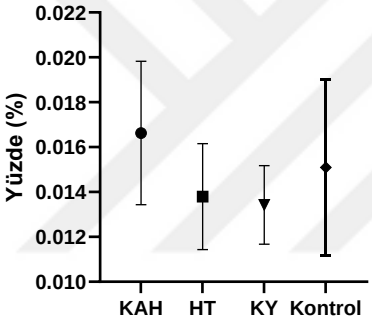
Gruplardaki Linoleik Asit (C18:2n6c) Yüzdesi Dağılımı

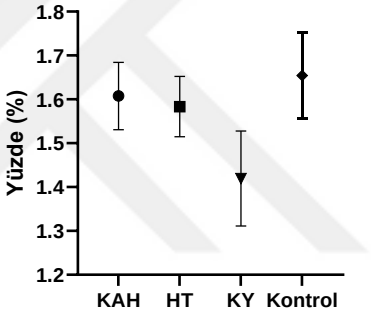




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

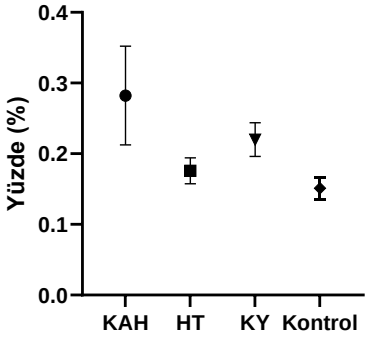
Gruplardaki γ–Linolenik Asit (C18:3n6) Yüzdesi Dağılımı

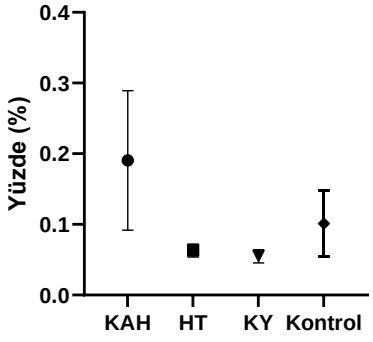




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

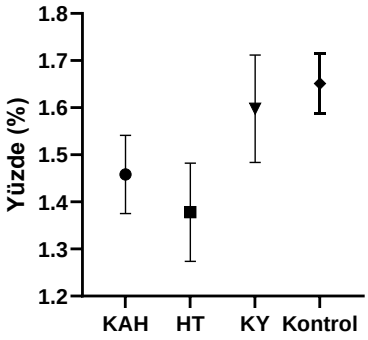
Gruplardaki Eikozadienoik Asit (C20:2n6) Yüzdesi Dağılımı



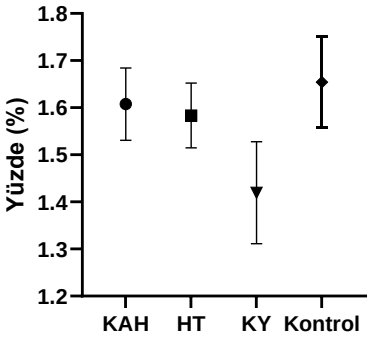


a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

Gruplardaki Dihomo-γ-Linolenik Asit (C20:3n6) Yüzdesi Dağılımı

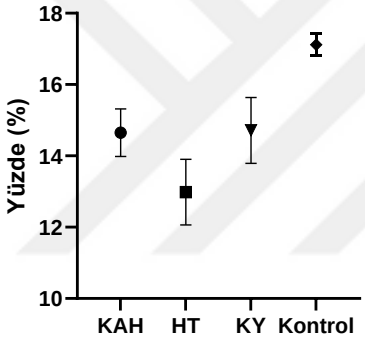


a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata)

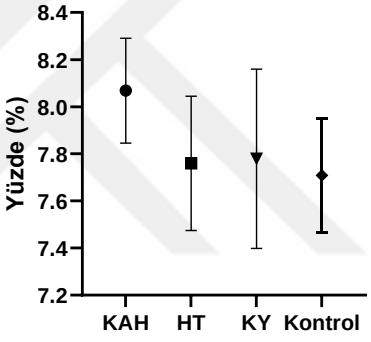


b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

Gruplardaki Araşidonik Asit (C20:4n6) Yüzdesi Dağılımı

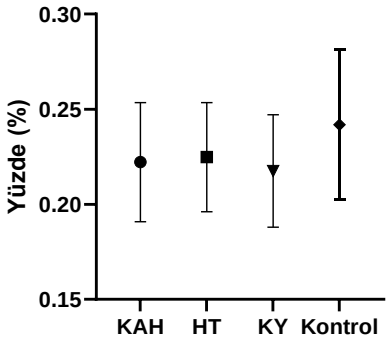


a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata)

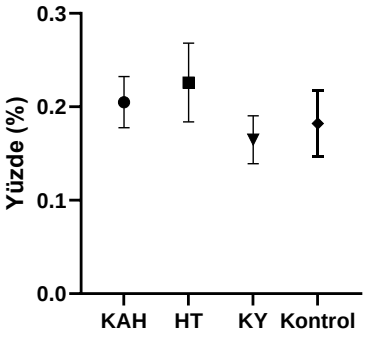


b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

Gruplardaki Eikozapentaenoik Asit (C20:5n3) Yüzdesi Dağılımı

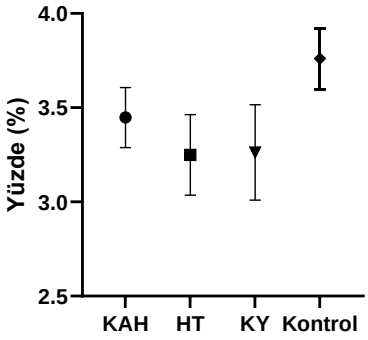


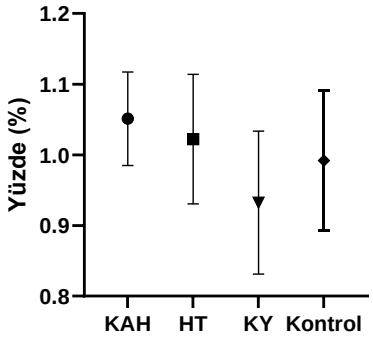
a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata)



b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

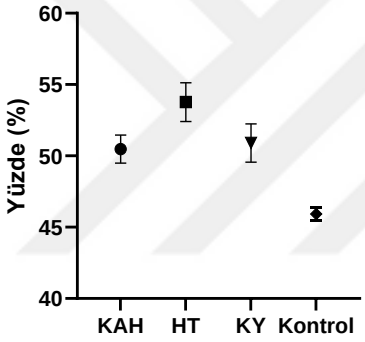
Gruplardaki Dokozahekzaenoik Asit (C22:6n3) Yüzdesi Dağılımı

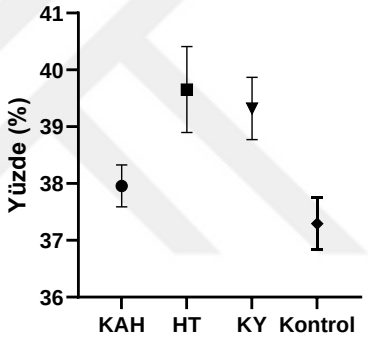




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

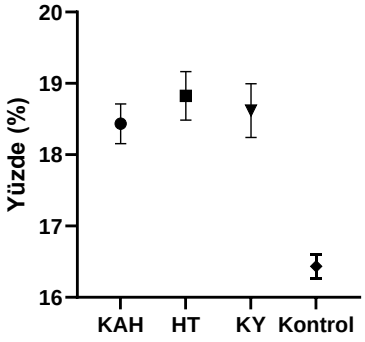
Gruplardaki Doymuş Yağ Asidi Toplamı Yüzde Dağılımı

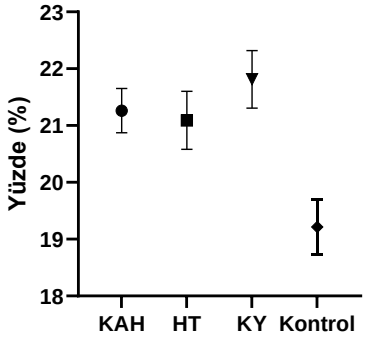




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

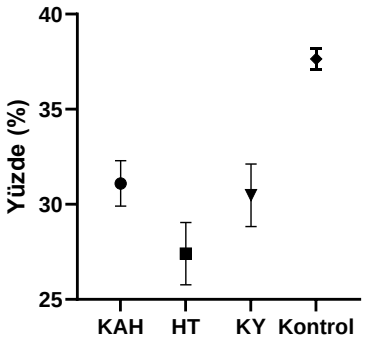
Gruplardaki Tekli Doymamış Yağ Asidi Toplamı Yüzde Dağılımı

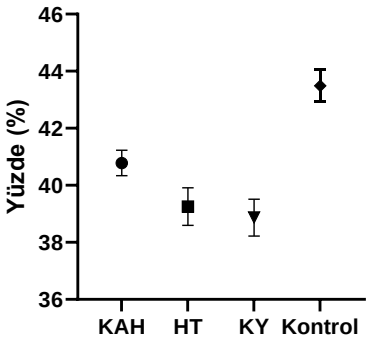




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

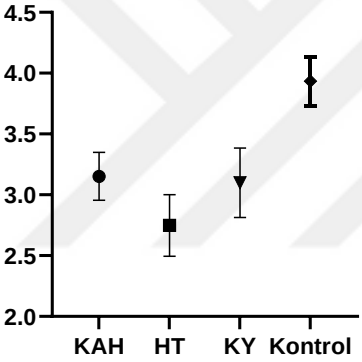
Gruplardaki Çoklu Doymamış Yağ Asidi Toplamı Yüzde Dağılımı





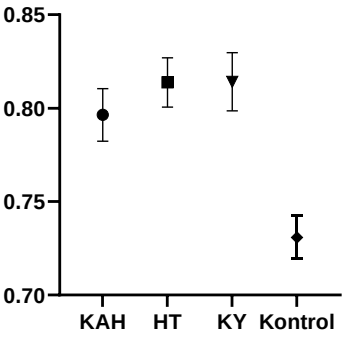
a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

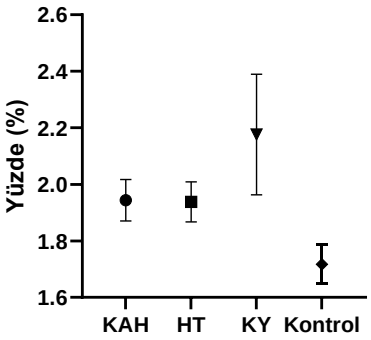
Gruplardaki Omega 3 İndeksi (Plazma için EPA+DHA) Dağılımı



a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata)

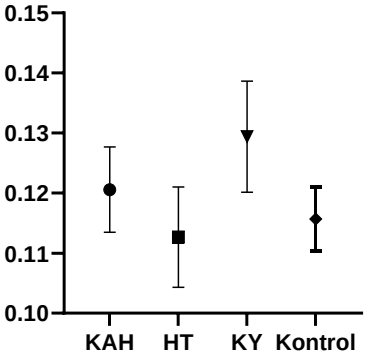
Gruplardaki SCD İndeksi Dağılımı

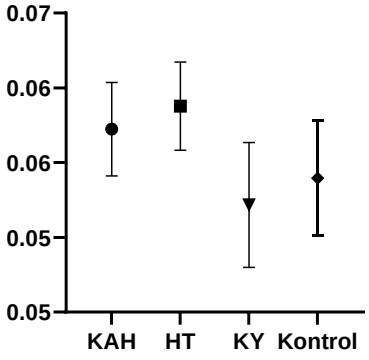




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

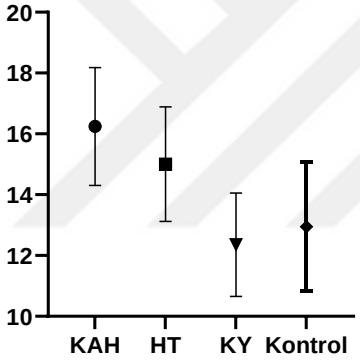
Gruplardaki D6D İndeksi Dağılımı

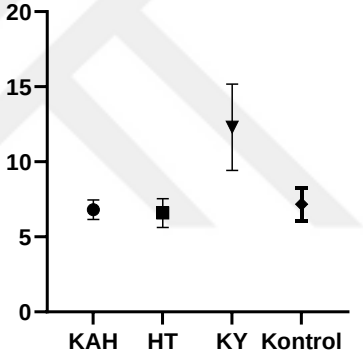




a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

Gruplardaki D5D İndeksi Dağılımı





a) Eritrosit çalışması (ortalama ve standart hata) b) Plazma çalışması (ortalama ve standart hata)

EK-4. Regresyon analizinde anlamlı etki tespit edilmeyen yağ asitleri

Tridekanoik asit (C13:0)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,125	0,388	0,104	1	0,747	0,882	0,413 - 1,886
Beta bloker	0,777	0,53	2,149	1	0,143	2,174	0,77 - 6,144
Diüretik	0,206	0,423	0,236	1	0,627	1,228	0,536 - 2,813
Fibratlar	1,188	0,84	2,00	1	0,157	3,281	0,632 - 17,026
Statinler	-0,374	0,475	0,619	1	0,432	0,688	0,271 - 1,746
Kalsiyum k. blokeri	-0,222	0,428	0,269	1	0,604	0,801	0,347 - 1,852
Klopidogrel	0,736	0,551	1,784	1	0,182	2,087	0,709 - 6,144
ADE inh./ARB	0,067	0,375	0,032	1	0,857	1,07	0,513 - 2,231

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,077

Miristik asit (C14:0)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,594	0,33	3,251	1	0,071	0,552	0,289 - 1,053
Beta bloker	-0,543	0,416	1,71	1	0,191	0,581	0,257 - 1,311
Diüretik	-0,003	0,364	0	1	0,994	0,997	0,488 - 2,037
Fibratlar	-0,029	0,64	0,002	1	0,964	0,971	0,277 - 3,402
Statinler	0,707	0,391	3,274	1	0,07	2,028	0,943 - 4,361
Kalsiyum k. blokeri	-0,345	0,371	0,869	1	0,351	0,708	0,342 - 1,464
Klopidogrel	0,377	0,466	0,654	1	0,419	1,457	0,585 - 3,632
ADE inh./ARB	0,222	0,337	0,435	1	0,51	1,249	0,645 - 2,418

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,039

Pentadekanoik asit (C15:0)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,191	0,372	0,263	1	0,608	1,21	0,584 - 2,507
Beta bloker	-0,742	0,48	2,387	1	0,122	0,476	0,186 - 1,221
Diüretik	-0,635	0,414	2,359	1	0,125	0,53	0,235 - 1,192
Fibratlar	-0,84	0,921	0,833	1	0,362	0,432	0,071 - 2,624
Statinler	-0,253	0,434	0,339	1	0,561	0,777	0,332 - 1,819
Kalsiyum k. blokeri	0,337	0,426	0,625	1	0,429	1,401	0,608 - 3,229
Klopidogrel	0,528	0,545	0,937	1	0,333	1,695	0,582 - 4,938
ADE inh./ARB	0,308	0,384	0,642	1	0,423	1,361	0,641 - 2,89

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,054

Palmitik asit (C16:0)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,175	0,363	0,231	1	0,63	0,84	0,412 - 1,711
Beta bloker	-0,174	0,467	0,139	1	0,709	0,84	0,337 - 2,098
Diüretik	0,445	0,416	1,144	1	0,285	1,561	0,69 - 3,529
Fibratlar	-0,102	0,676	0,023	1	0,88	0,903	0,24 - 3,394
Statinler	0,475	0,435	1,19	1	0,275	1,607	0,685 - 3,771
Kalsiyum k. blokeri	-0,376	0,397	0,894	1	0,344	0,687	0,315 - 1,496
Klopidogrel	-0,241	0,538	0,2	1	0,654	0,786	0,274 - 2,257
ADE inh./ARB	-0,416	0,39	1,135	1	0,287	0,66	0,307 - 1,418

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,03

Palmitoleik asit (C16:1n7)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,129	0,347	0,138	1	0,71	0,879	0,445 - 1,736
Beta bloker	-0,029	0,455	0,004	1	0,95	0,972	0,399 - 2,37
Diüretik	-0,381	0,385	0,977	1	0,323	0,683	0,321 - 1,454
Fibratlar	-0,476	0,632	0,569	1	0,451	0,621	0,18 - 2,142
Statinler	0,089	0,409	0,048	1	0,827	1,093	0,49 - 2,438
Kalsiyum k. blokeri	0,159	0,396	0,161	1	0,688	1,172	0,539 - 2,547
Klopidogrel	-0,699	0,497	1,982	1	0,159	0,497	0,188 - 1,316
ADE inh./ARB	-0,157	0,354	0,196	1	0,658	0,855	0,427 - 1,71

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,033

Stearik asit (C18:0)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,166	0,326	0,258	1	0,611	0,847	0,447 - 1,605
Beta bloker	0,092	0,412	0,05	1	0,823	1,096	0,489 - 2,457
Diüretik	0,481	0,374	1,653	1	0,199	1,618	0,777 - 3,372
Fibratlar	1,495	0,815	3,359	1	0,067	4,457	0,901 - 22,04
Statinler	-0,139	0,387	0,128	1	0,72	0,871	0,408 - 1,859
Kalsiyum k. blokeri	0,014	0,376	0,001	1	0,969	1,015	0,486 - 2,12
Klopidogrel	-0,69	0,462	2,235	1	0,135	0,501	0,203 - 1,239
ADE inh./ARB	-0,123	0,341	0,13	1	0,718	0,884	0,454 - 1,725

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,04

Oleik asit (C18:1n9c)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,526	0,33	2,549	1	0,11	0,591	0,31 - 1,127
Beta bloker	0,385	0,428	0,809	1	0,368	1,469	0,635 - 3,399
Diüretik	0,097	0,371	0,068	1	0,795	1,101	0,532 - 2,28
Fibratlar	-0,228	0,65	0,123	1	0,726	0,796	0,223 - 2,847
Statinler	-0,112	0,391	0,082	1	0,775	0,894	0,416 - 1,923
Kalsiyum k. blokeri	-0,56	0,375	2,229	1	0,135	0,571	0,274 - 1,192
Klopidogrel	-0,347	0,477	0,532	1	0,466	0,707	0,278 - 1,798
ADE inh./ARB	-0,077	0,347	0,049	1	0,825	0,926	0,469 - 1,827

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,061

Linoleik asit (C18:2n6c)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,418	0,327	1,631	1	0,202	1,519	0,8 - 2,887
Beta bloker	0,05	0,416	0,014	1	0,904	1,051	0,465 - 2,375
Diüretik	0,001	0,367	0	1	0,999	1,001	0,487 - 2,056
Fibratlar	-0,391	0,669	0,342	1	0,558	0,676	0,182 - 2,508
Statinler	-0,158	0,388	0,166	1	0,683	0,854	0,399 - 1,826
Kalsiyum k. blokeri	0,169	0,373	0,205	1	0,651	1,184	0,57 - 2,458
Klopidogrel	-0,225	0,478	0,222	1	0,638	0,798	0,313 - 2,038
ADE inh./ARB	0,442	0,344	1,645	1	0,2	1,556	0,792 - 3,055

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,042

Eikozadienoik asit (C20:2n6)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,14	0,35	0,16	1	0,689	0,87	0,438 - 1,725
Beta bloker	0,268	0,45	0,356	1	0,551	1,308	0,542 - 3,159
Diüretik	-0,525	0,395	1,764	1	0,184	0,591	0,272 - 1,284
Fibratlar	-0,223	0,71	0,098	1	0,754	0,8	0,199 - 3,219
Statinler	0,336	0,422	0,635	1	0,425	1,399	0,612 - 3,198
Kalsiyum k. blokeri	-0,488	0,411	1,41	1	0,235	0,614	0,275 - 1,373
Klopidogrel	-0,248	0,497	0,249	1	0,618	0,781	0,295 - 2,067
ADE inh./ARB	0,391	0,365	1,149	1	0,284	1,479	0,723 - 3,024

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,03

Behenik asit (22:0)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,218	0,332	0,432	1	0,511	1,244	0,649 - 2,382
Beta bloker	-0,307	0,431	0,509	1	0,475	0,735	0,316 - 1,711
Diüretik	-0,379	0,37	1,054	1	0,305	0,684	0,332 - 1,412
Fibratlar	-0,58	0,636	0,833	1	0,361	0,56	0,161 - 1,946
Statinler	0,026	0,399	0,004	1	0,948	1,026	0,47 - 2,243
Kalsiyum k. blokeri	-0,205	0,377	0,295	1	0,587	0,815	0,389 - 1,706
Klopidogrel	0,417	0,495	0,709	1	0,4	1,517	0,575 - 4,006
ADE inh./ARB	-0,083	0,349	0,057	1	0,811	0,92	0,465 - 1,822

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,029

Araşidonik asit (C20:4n6)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,24	0,373	0,413	1	0,52	1,271	0,612 - 2,639
Beta bloker	0,368	0,479	0,591	1	0,442	1,445	0,565 - 3,696
Diüretik	-0,621	0,429	2,1	1	0,147	0,537	0,232 - 1,245
Fibratlar	-0,266	0,727	0,134	1	0,714	0,766	0,184 - 3,184
Statinler	-0,498	0,45	1,224	1	0,268	0,608	0,252 - 1,468
Kalsiyum k. blokeri	0,005	0,424	0	1	0,99	1,005	0,438 - 2,306
Klopidogrel	0,348	0,545	0,408	1	0,523	1,417	0,487 - 4,124
ADE inh./ARB	0,513	0,403	1,623	1	0,203	1,67	0,759 - 3,677

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,036

Erusik asit (C22:1n9)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,564	0,438	1,663	1	0,197	1,758	0,746 - 4,145
Beta bloker	-0,836	0,558	2,248	1	0,134	0,433	0,145 - 1,293
Diüretik	0,677	0,523	1,674	1	0,196	1,968	0,706 - 5,487
Fibratlar	0,209	1,128	0,034	1	0,853	1,233	0,135 - 11,259
Statinler	-0,065	0,543	0,014	1	0,905	0,937	0,323 - 2,717
Kalsiyum k. blokeri	0,668	0,582	1,317	1	0,251	1,951	0,623 - 6,108
Klopidogrel	0,139	0,623	0,05	1	0,823	1,15	0,339 - 3,894
ADE inh./ARB	-0,127	0,446	0,081	1	0,776	0,881	0,367 - 2,112

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,036

Eikozapentaenoik asit (C20:5n3)

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,053	0,36	0,022	1	0,882	1,055	0,521 - 2,134
Beta bloker	-0,019	0,461	0,002	1	0,967	0,981	0,397 - 2,422
Diüretik	-0,341	0,395	0,745	1	0,388	0,711	0,327 - 1,543
Fibratlar	-0,933	0,653	2,043	1	0,153	0,393	0,109 - 1,414
Statinler	-0,228	0,421	0,292	1	0,589	0,796	0,349 - 1,819
Kalsiyum k. blokeri	0,682	0,428	2,536	1	0,111	1,978	0,854 - 4,582
Klopidogrel	0,868	0,529	2,697	1	0,101	2,383	0,845 - 6,717
ADE inh./ARB	-0,245	0,358	0,467	1	0,494	0,783	0,388 - 1,579

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,061

SCD indeksi

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,621	0,321	3,746	1	0,053	0,537	0,286 - 1,008
Beta bloker	-0,181	0,407	0,199	1	0,655	0,834	0,376 - 1,85
Diüretik	-0,176	0,361	0,238	1	0,626	0,839	0,413 - 1,702
Fibratlar	-0,048	0,634	0,006	1	0,94	0,953	0,275 - 3,301
Statinler	0,094	0,379	0,061	1	0,804	1,098	0,522 - 2,31
Kalsiyum k. blokeri	0,016	0,368	0,002	1	0,965	1,016	0,494 - 2,092
Klopidogrel	0,315	0,462	0,464	1	0,496	1,37	0,554 - 3,389
ADE inh./ARB	-0,058	0,334	0,03	1	0,862	0,944	0,49 - 1,815

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,042

Doymuş yağ asidi toplamı

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,309	0,379	0,666	1	0,415	0,734	0,35 - 1,542
Beta bloker	-0,243	0,481	0,256	1	0,613	0,784	0,305 - 2,014
Diüretik	0,716	0,443	2,61	1	0,106	2,047	0,858 - 4,881
Fibratlar	0,215	0,731	0,087	1	0,768	1,24	0,296 - 5,193
Statinler	0,681	0,456	2,226	1	0,136	1,976	0,808 - 4,834
Kalsiyum k. blokeri	-0,063	0,424	0,022	1	0,881	0,939	0,409 - 2,154
Klopidogrel	-0,609	0,553	1,212	1	0,271	0,544	0,184 - 1,608
ADE inh./ARB	-0,448	0,406	1,215	1	0,27	0,639	0,288 - 1,417

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,042

Tekli doymamış yağ asidi toplamı

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	-0,518	0,33	2,468	1	0,116	0,596	0,312 - 1,137
Beta bloker	0,23	0,422	0,297	1	0,586	1,259	0,55 - 2,878
Diüretik	0,092	0,37	0,061	1	0,804	1,096	0,531 - 2,263
Fibratlar	0,042	0,658	0,004	1	0,949	1,043	0,287 - 3,79
Statinler	0,259	0,39	0,442	1	0,506	1,296	0,604 - 2,782
Kalsiyum k. blokeri	-0,424	0,375	1,282	1	0,258	0,654	0,314 - 1,364
Klopidogrel	-0,546	0,468	1,36	1	0,243	0,579	0,232 - 1,45
ADE inh./ARB	-0,494	0,346	2,044	1	0,153	0,61	0,31 - 1,201

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,061

Çoklu doymamış yağ asidi toplamı

	Beta	SH	Wald	df	p	OR	%95 Güven Aralığı
Asetil salisilik asit	0,309	0,379	0,666	1	0,415	1,362	0,648 - 2,861
Beta bloker	0,243	0,481	0,256	1	0,613	1,275	0,497 - 3,275
Diüretik	-0,716	0,443	2,61	1	0,106	0,489	0,205 - 1,165
Fibratlar	-0,215	0,731	0,087	1	0,768	0,806	0,193 - 3,375
Statinler	-0,681	0,456	2,226	1	0,136	0,506	0,207 - 1,238
Kalsiyum k. blokeri	0,063	0,424	0,022	1	0,881	1,065	0,464 - 2,445
Klopidogrel	0,609	0,553	1,212	1	0,271	1,838	0,622 - 5,434
ADE inh./ARB	0,448	0,406	1,215	1	0,27	1,565	0,706 - 3,468

OR: Odds ratio (tahmini göreceli risk); SH:Standart hata. Cox and Snell R2: 0,042