

# ω-3 YAĞ ASİDLERİ: BİYOKİMYASAL VE POTANSİYEL KLİNİK ÖNEMİ

Filiz KURALAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

## ÖZET

Diyetle alınan balık yağında bulunan ω-3 yağ asidlerinin sağlık üzerine yararlı etkileri konusu oldukça ilgi çekicidir. Bu yağ asidlerinin, tüm hücre membranlarını açık bir şekilde etkilediği ve bu membranlardan açığa çıkan prostanooid ve lökotrienleri(LT) incelikte düzenlediği belirlenmiştir. ω-3 yağ asitleri trombosit agregasyonu, kan viskozitesi ve fibrinojeni azaltarak ve eritrosit deformabilitesini artırarak kanama zamanını uzatırlar ve trombus oluşumuna yatkınlığı azaltırlar. Koroner arter grefti cerrahisi dahil hiç bir klinik deneyimde ω-3 yağ asitleri alınımına bağlı artmış kan kaybı olayı yoktur. ω-3 yağ asitleri diyetle alınımından sonra hızla hücre membranları yapısına dahil olurlar. Interlökin-1 (IL-1) veya trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin veya büyüme faktörlerinin hücresel üretimini azaltmanın yanısıra çeşitli prostaglandin(PG) ve LT'lerin sentezini inhibe edebilmektedirler. Balık yağı alınımından sonra oluşan bu fonksiyonel değişikliklerin bazı hastalıkların tedavisinde terapötik amaçlar için kullanılabilirler. Balık yağı ve daha saflaştırılmış olan ω-3 yağ asitlerine ait preparatların arteriel hasar, tromboz, arterioskleroz, yanısıra inflamatuvar olaylar ve psöriazis gibi deri hastalıklarındaki etkilerine ait çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemenin amacı, balık yağı üzerine olan güncel çalışmaları gözden geçirmek ve spesifik olarak sağlık ve hastalık durumlarında ω-3 yağ asidlerinin etkilerini araştırmaktır.

**Anahtar sözcükler:** Balık yağı, ω-3 yağ asitleri, lökotrienler, aterosklerozis, eikozapentaenoik asid, dokozaheksaenoik asid

## SUMMARY

There is much excitement about the salutary actions of dietary fish oils, the ω-3 fatty acids. They are reported to effect virtually all cell membranes and to modify the elaboration of both prostanooids and leukotrienes from these membranes. ω-3 fatty acids increase bleeding time; decrease platelet aggregation, blood viscosity and fibrinogen; and increase erythrocyte deformability, thus decreasing the tendency to thrombus formation. In no clinical trial, including coronary artery graft surgery, has there been any evidence of increased blood loss due to ingestion of ω-3 fatty acids. ω-3 fatty acids rapidly incorporate into cell membranes after their ingestion in the diet and subsequently may alter a myriad of cellular functions. They may inhibit the synthesis of several prostaglandins and leukotrienes as well as reduce the cellular production of cytokines or growth factor. Some of these functional changes found after fish oil ingestion may have therapeutic implications in the treatment of human disease. Studies are now underway to investigate the effect of fish oil preparations or more purified ω-3 fatty acids on arterial injury, thrombosis or atherosclerosis, as well as to study their effects in inflammatory or cutaneous disorders, such as psoriasis. This paper will review the current body of research on marine oils and will focus specifically on the effects of ω-3 fatty acids in health and associated disease states.

**Key words:** Fish oil, ω-3 fatty acids, leukotrienes, atherosclerosis, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid.

Geçen son üç dekad boyunca ω-3 yağ asidlerinin, insan biyolojisi üzerine olan etkileri hakkında pek çok bilgi elde edilmiştir. Bu farklı yağ asitleri özellikle balık ve balık yağı gibi deniz ürünlerinde bulunurlar. ω-3 yağ asitleri, yaşam boyu büyüme ve gelişme için esansiyeldirler ve tüm insanların diyetlerinde bu yağ

asitleri bulunmak zorundadır. ω-3 ve ω-6 yağ asitleri vücuttaki tüm hücre membranlarının önemli komponentleridir ve insan vücudunda oluşturulamazlar. Hücre membranlarının poliansatüre yağ asidi (PUFA) kompozisyonu, diyet alınımına son derece bağlıdır. Diyet önerileri yaparken, ω-3 ve ω-6 yağ asidlerinin metabolik

ve fonksiyonel olarak farklı etkilere ve zıt fizyolojik fonksiyonlara sahip olmalarından dolayı, PUFA' nin bu iki sınıfına ait yağ asidi miktarı ve dengesinin sağlanması normal gelişim ve homeostazis için önemlidir. Klinik ve deneysel çalışmalar  $\omega$ -3 yağ asidlerinin önemini belirtmesine rağmen kardiyovasküler sistem hastalıklarının kontrolünde önemli ajanlar olarak 1970'li yıllara dek düşünülmemiş; 1970'lerin ortasında lipid hipotezinin savunulması ile serum kolesterol düzeyinin düşürülmesi koroner kalp hastalıklarından korunmada dominant faktör haline gelmiştir. 1970'lerde Bang ve Dyerberg tarafından gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarla, Grönland adasında yaşayan Eskimoların yüksek yağ diyetine rağmen kanser ve koroner kalp hastalıkları prevalansının düşük olması, diyetlerinde yüksek oranda yağlı balıkları dolayısıyla yüksek doz ansatüre yağ asidlerini, spesifik olarak uzun zincirli  $\omega$ -3 serisi yağ asidlerinin yüksek miktarlarda tüketmelerine bağlanmıştır. Diyetleri Danimarkalılar ve Kuzey Amerikalılarla eşit oranda yüksek yağ ve kolesterol içerdiği halde, Grönland Eskimolarında myokard infarktüsü mortalitesi, Danimarkalıların ve Kuzey Amerikalılarının yaklaşık onda biri kadardır ve diyetler arasındaki çarpıcı farklılık, tüketilen yağların bileşimine bağlıdır (1,2). Danimarkalıların diyeti, Eskimolarınkine oranla iki kat daha fazla doymuş yağ içermekte ve  $\omega$ -6 yağ asidleri miktarı ise daha fazladır. Ayrıca Eskimolar günde 10 g  $\omega$ -3 yağ asidlerinden eikozapentaenoik asid (EPA, 20:5) ve dokozahekzaenoik asid (DHA, 22:6) tüketmektedirler.

Bu yağ asidleri, önce balıklar tarafından yenilen deniz fitoplanktonları, ardından da bu balıkları yiyen ve Eskimo diyetinin temel elemanları olan fok, balina ve mors balıkları yoluyla besin zincirine girmektedirler. Bu bulgular,  $\omega$ -3 yağ asidlerinin aktivitesi üzerine olan araştırmaları tetiklemiştir.  $\omega$ -3 yağ asidlerinden zengin beslenme sonucunda eritrosit, trombosit, monosit, lenfosit, granülosit, fibroblast, retina hücreleri, hepatosit ve nöroblastoma hücreleri, daha doğrusu tüm hücre membranlarında  $\omega$ -6 yağ asidlerinin yerini alarak prostoglandin metabolizmasını modüle ettikleri, trigliserit düzeylerini düşürdükleri ve yüksek dozları ile kolesterol düşürücü, antitrombotik ve antiinflamatuvar etkilere sahip oldukları açıklanmıştır (3-5). Bugün  $\omega$ -3 yağ asidlerinin büyüme ve gelişme için esansiyel olduğunu, koroner kalp hastalıkları (KKH), hipertansiyon, artrit, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ve kanserden korunmada önemli biyolojik aktivite ve potansiyel klinik rolleri olduğunu biliyoruz.

### 1. $\omega$ - 3 Yağ Asidlerinin Biyokimyasal Etkileri

İnsanlar  $\omega$  - 3 yağ asidlerinden zengin beslendikleri takdirde tüm hücre membranları yapısındaki  $\omega$  - 6 yağ asidleri yerlerini EPA ve DHA ile değiştirmekte ve hücre membranları yapısını  $\omega$ - 3 yağ asidleri almaktadır.  $\omega$  - 3 yağ asidleri alınmaya başlandığında, EPA ve DHA çeşitli yollarla araşidonik asitle (AA) yarışmaya girerek linoleik asitten AA sentezini inhibe ederler: membran fosfolipidlerindeki 2- pozisyonu için AA ile yarışmaya girerler ve AA nin plazma ve hücre düzeylerini düşürürler.  $\omega$  - 6 yağ asidlerinin prekürsörü olan linoleik asid

alınımı,  $LT_4$  serisi aktivasyonunu sağlar ve başlıca tromboksan- $A_2$  ( $TXA_2$ ),  $PGE_2$  ve  $PGI_2$  olmak üzere  $PG_2$  serisi üretimlerini artırır. Besinsel EPA alınımı, trombositlerce üretilen  $TXA_2$  üretimini inhibe ederek siklooksigenaz enzimi için substrat olarak AA ile yarışır ve yalnızca küçük miktarda fizyolojik olarak inaktif  $TXA_3$  oluşumuna yol açar. Endotel hücrelerinde  $PGI_2$  üretimi belirgin biçimde inhibisyona uğramaz ve  $PGI_3$  üretimi aktive olarak  $PGI_2$  üretimine eklenir. Ayrıca EPA alınımı,  $LT_3$  serisi üretimini aktive etmektedir. Özetle EPA ve EPA ya dönüş için bir doku rezervuarı ve prostoglandin sentezi için çıkmaz yol olan DHA den zengin bir beslenme sonucunda  $PGE_2$  metabolitleri yapımı azalır,  $TXA_2$  de azalma (güçlü trombosit agregatörü ve vazokonstriktör),  $LTB_4$  oluşumunda azalma (inflamasyon, lökosit kemotaksis ve adezyonunda güçlü bir indükleyicidir),  $TXA_3$  de artma (zayıf trombosit agregatörü ve zayıf vazokonstriktör),  $PGI_3$  ve  $PGI_2$  de artmaya neden olur ( $PGI_2$  ve  $PGI_3$  aktif vazodilatatör ve trombosit agregasyonu inhibitörüdürler),  $LTB_5$  (zayıf kemotaktik ve zayıf inflamatuvar ajandurlar) artar (6,7). Bunların sonucunda, aktivite dengesi vazodilatatör ve trombosit agregasyonu inhibisyonu, inflamasyon, lökosit kemotaksis ve adezyonunda güçlü bir inhibisyon tarafındadır.

### 1.1. Antitrombotik Etkileri

Balık yağı trombosit ve damar duvarı bağlantısının bir göstergesi olan kanama zamanı testini uzatır. Bu en az iki hafta ve 3,6 g/G veya daha yüksek balık yağı dozajı ile sağlanır (7).  $\omega$ -3 yağ asidlerinin TX salınımının yanısıra,

kollagen ve ADP'nin düşük dozlarının uyardığı trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (8). Plazma-tromboglobulin ve trombosit faktör 4'de azalma, trombosit agregasyonunun azaldığını gösterir. Trombosit yarı ömrü uzamış ve trombosit sayısı düşmüştür (9). Adeta artmış balık yağı diyetiyle trombositler inaktive edilmiş gibi görünmektedirler.  $PGG_3$  oluşumu ve dolayısıyla  $PGI_3$  ve  $TXA_3$  oluşumunu artırır. Bu oluşan maddeler fosfolipidlerin yapısından AA salıverilişini ve  $PGG_2$  ve  $TXA_2$  üretimini azaltır, kan viskozitesini düşürür ve eritrosit membran fluiditesini artırır.  $PGI_3$  de  $PGI_2$  gibi trombosit agregasyonunu engelleyen bir maddedir; ancak  $TXA_3$ ,  $TXA_2$  ile karşılaştırıldığında etkisi daha azdır, bu nedenle aktivite dengesi trombosit agregasyonu inhibisyonu yönüne kayar. Yüksek konsantrasyonlarda plazminojen aktivatörü düşük konsantrasyonlarda ise plazminojen inhibitörüdür (10). Tüm bunlar kanama zamanının artmasına neden olur. Anjiyoplastiye giren ve balık yağı ile idame edilen hastalarda klinik kanama vakası bulunmamaktadır (11). De Caterina ve arkadaşlarının çalışmasında preoperatif olarak koroner arter cerrahisinde 3 g EPA + 1,3 g DHA tedavisi 28 gün boyunca kullanılmış, kanama zamanının aynı yaştaki ve balık yağı almayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmasına karşın, perioperatif herhangi bir kan kaybı veya ters etkiye neden olmamıştır (11). Trombosit aktive edici faktör (PAF) trombositleri agreve edebilen güçlü bir medyator"dür. Kanda ancak lyso-PAF denen prekürsör formu ölçülebilir. Balık yağı ile bu formun

azaldığı bildirilmiştir (12). Thorngren ve Gustafson EPA etkisinin aspirine aditif etki yaptığını bildirmişlerdir (13). EPA, AA metabolizması ile yarıştığı zaman, EPA'nın siklooksijenazın kompetitif inhibisyonuna bağlı olarak TXA<sub>2</sub> üretimindeki bozukluk tarafından trombosit davranışı inhibe edilmektedir. Japonların bir çalışmada, meslekleri yönünde beslenen balıkçı ve çiftçilerin kan total yağ asid konsantrasyonlarının aynı olmasına rağmen, balıkçılarda kanda %17 daha yüksek AA ve %65 daha yüksek EPA bulunmuştur. Ayrıca ADP'ye karşı trombosit agregasyonu kıyaslandığında balıkçılarda, çiftçilere göre düşük trombosit cevabı gösterilmiştir (14).

### 1.2. Hipolipidemik Etkileri

Balık yağının lipidler üzerine etkileri hastalığa ve dozaja bağlıdır Goodnight, çok yüksek doz (10 g/G EPA veya 30 kapsül/G, 6 hafta) balık yağı ile yüksek kolesterol ve trigliserit düzeylerini sağlıklı kişilerdeki düzeylere düşürebilmişlerdir (15). Bitkisel yağ ile beslenmeye devam edildiğinde kolesterol yine düşük kalmış, trigliserit düzeyleri ise eski haline yükselmiştir. Goodnight ve arkadaşları tip 2b ve tip 5 hiperlipidemilerde serum kolesterol, trigliserit ve VLDL kolesterol düzeylerinde dramatik bir düşme olduğunu ve bu kişilerde balık yağının çok güçlü bir tedavi seçeneği olduğunu ve kesinlikle bitkisel diyetle karşı tercih nedeni olduğunu bildirmişlerdir. Balık yağı alan hiperlipidemili hastalarda LDL kolesterol düzeyi düşmüştür. Fakat balık yağı yerine EPA ve DHA olarak veriliminin etkisi daha belirgindir.  $\omega$ -3 yağ asitleri diyetteki  $\omega$ -6

yağ asidlerinin yerini aldığında kolesterol düzeyi düşer.  $\omega$ -6 yağ asitleri ise trigliseriti artırır veya düzeyini değiştirmezler. Fakat,  $\omega$ -3 yağ asitleri trigliserit düzeyini düşürürler. Balık yağı karaciğerden VLDL'nin hepatic salınımını inhibe eder; karbonhidratlara bağlı trigliseri demiyi hızla geri döndürür (16). Kinetik çalışmalarda balık yağının, VLDL'nin yıkım hızını artırdığı gösterilmiştir (17). Normal kişilerde balık yağının LDL kolesterol düzeyini etkilemediği fakat HDL kolesterolde artış, trigliserit düzeyinde anlamlı bir düşme oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur (18,19).

## 2. $\omega$ -3 yağ asidlerinin Klinik Yönden Önemli Etkileri

### 2.1. Vasküler Etkileri

Kültür ortamında  $\omega$ -3 yağ asidlerinin, endotel hücreler tarafından üretilen trombosit kökenli büyüme faktörü aktivitesini (PDGF) inhibe ettiği gösterilmiştir (20). Bu inhibisyonda antioksidanların olayı düzeltilmesi peroksitlerin rolü olduğunu açıklamaktadır. Araştırmacılar, vasküler PDGF üretiminde azalmamın ateroskleroz inhibisyonunun bir açıklaması olabileceğini ve balık yağı ile beslenmenin vasküler hasarı karşı yanıtı azalttığını açıklamaktadırlar.  $\omega$ -3 yağ asidlerinin trombosit veya diğer kan hücrelerinden PDGF salınımı üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Vasküler endotel tarafından üretilen endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) güçlü, kısa ömürlü, vazodilatatör etkili bir trombosit inhibitörüdür. Bu trombosit inhibitörü arteriosklerotik arterlerde azalır. çeşitli agonistler ile stimülasyonu takiben kan

damarları tarafından üretilir. Balık yağı ile beslenme EDRF üretiminde artmaya neden olur. Bu vazospazmın, dolayısıyla tromboz ve vasküler hasarın azalmasına neden olur. PGI<sub>2</sub> artışı ω-3 ile tedavi edilen hastalarda cerrahide elde edilen safen ven, aorta, atriumdan elde edilen doku fragmanlarında gösterilmiştir (21). Trombositleri agrege edebilen kısa ömürlü, güçlü bir lipid mediatör olan PAF'nin bölünebilen prekürsör formu olan lyso-PAF'nin balık yağı ile beslenen sıçan serumlarında azaldığı bildirilmiştir (12). ω-3 yağ asitleri eritrosit hücre membranındaki lipidlerin yerini alarak sellüler lipidlerin poliansaturasyonuna ve kan viskozitesinin azalmasına neden olur (22).

## 2.2. Arteriosklerozis ve Restenozis Üzerine Etkileri

Endotelial hasar sonucu gelişen trombosit agregasyonu, makrofajlarda ve damar duvarı düz kas hücrelerinde kolesterol depo edilmesi gibi olaylar sonucunda plak oluşumu meydana gelmektedir. Koroner trombotik komplikasyonlardan korunmak için esas basamakların trombosit aktivasyonu ve agregasyonundan korunmak olduğu açıktır. Anstabil anjina patofizyolojisi trombosit toplanması ve trombozunu içermektedir. Weiner ve arkadaşları % 50 yağ içeren ve çok yüksek kolesterol içeren aterojenik diyet ile besledikleri domuzlarda, balık yağı alan grupta kolesterol değerlerini kontrol grubu ile benzer değerler bulmuşlardır (23). Paradoksal olarak HDL düzeyleri düşük iken LDL düzeyleri yüksek, trigliserit ve VLDL ise beklendiği gibi düşüktür. 8 aylık aterojenik diyetten sonra kontrol grubu koroner arterlerinde

major değişiklikler olmuştur. Medial ve intimal kalınlaşmalar ve kalsifikasyon ve hatta nekroz oluşmuştur. Histopatolojik bulgular balık yağı alanlarda ilginçtir; ya hiç lüminal daralma yoktur, ya da minimaldir. Landymore ve arkadaşları köpeklerde intimal kalınlaşma ve lüminal tıkanıklık oluşturdukları safenven bypass greftlerindeki tıkanıklık ve trombozu aspirin, dipiridamol ve uskumru balığı yağı ile tedavi ettiklerini; balık yağı ile tıkanıklığın anlamlı düzeylerde düştüğünü bildirmişlerdir (24). Balık yağının trombogenez ve aterogenezi azaltıcı etkileri antiinflamatuvar, granülosit mobilizasyonu ve fonksiyonlarını inhibe edici ve damar duvarı ile trombosit arası bağlantıyı inhibe edici etkileri nedeniyle olabilmektedir (25). Trombosit agregasyonu, düz kas hücreleri proliferasyonu, koroner vazospazm restenoz için önemli nedenlerdir. Restenoz vakaları, anjiyoplastiden yaklaşık 6 ay sonra %25-40 civarındadır. Aspirin ve dipiridamol ile birlikte ω-3 yağ asitlerinin anjiyoplasti öncesi 7 gün ve operasyon sonrası 6 aylık tedavi ile erken restenoz hızını azalttığı bildirilmiştir (10).

## 2.3. Hipertansiyon Üzerine Etkileri

Hipertansiyon, multifaktöriyel bir hastalıktır. Eikosanoidler renin konsantrasyonu, kan viskozitesi, intrasellüler Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>u düşürürken, K<sup>+</sup>u arttırmaktadırlar. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ω-3 ve ω-6 yağ asitleri verilerek idrarda EPA metabolitleri ölçülmüştür. Sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı düşüklük, sadece yüksek doz ω-3 yağ asitleri alan grupta saptanmıştır (26). Kan basıncındaki bu etkiler vazoaktif eikosanoidlerin PG sentezini şiddetle

bozduğunu ve dolaşımdaki vazodilatatör olan prostasiklin benzeri maddelere döndüğünün kanıtıdır. Balık yağı ve propranololün aditif etkileri olduğu son yıllarda gözlenmiştir. Bu kombinasyon kan basıncını düşürücü etkileri potansiye eder ve antihipertansif tedavi boyunca oluşan plazma trigliserit yükseklikleri gözlenmez (27).

#### 2.4. Antiinflamatuvar ve Otoimmün Hastalıklar Üzerine Etkileri

Balık yağı, lökotiensentezi son ürünlerini değiştirerek sellüler inflamatuvar cevabı değiştirebilir. AA, 5 lipoksigenaz ile aktive edilerek, LTB<sub>4</sub> denilen hasarlı dokuya granülositleri çeken ve onların vasküler endotele tutunmasını sağlayan maddeyi oluşturmaktadır. Eğer EPA verilmeye devam edilirse, lipoksigenaz LTB<sub>4</sub> yerine LTB<sub>5</sub> sentez edecektir. Tersine, LTB<sub>5</sub> sadece zayıf kemotaktik bir ajandır ve bu nedenle granülosit göçü ve aktivasyonu bozulur. Sonuç sadece inflamatuvar cevabın devam etmesidir. Ziboh ve arkadaşları LTB<sub>4</sub> üretiminin EPA ve DHA tarafından nötrofil ve monositlerde inhibe edildiğini; DHA etkisiyle belli başlı hastalarda siklooksigenaz yolunun spesifik blokajı nedeniyle, AA tarafından herhangi bir lökotrien sentezinin artabileceğini bildirmişlerdir (28). Bronşiyal astma ve romatoid artritdeki inflamatuvar cevabı balık yağı modüle edebilir (29). Myokard infarktüsündeki postoklüzyon veya reperfüzyondaki inflamatuvar cevap iskemik hasarı alevlendirebilir ve tedaviden önce  $\omega$ -3 yağ asitleri kullanımı ile modifiye edilebilir (30). Lupus, astma, ülseratif kolit, artrit, psöriazis gibi hastalık durumlarında ve normal

kişilerde periferik kan nötrofil ve monositlerinde 5 lipoksigenaz yolunun fonksiyonları üzerine  $\omega$ -3 yağ asitlerinin etkisi araştırılmıştır (31,32). Balık yağından zengin beslenmenin normal kişilerde AA ve DHA miktarları değişmeksizin, nötrofil ve monosit EPA içeriğini 7 kattan daha fazla artırdığı ve yardımcı T hücre cevabı yönünde immünolojik aktiviteyi değiştirdiği bildirilmiştir (32). Antiinflamatuvar etkisi kısmen nötrofil ve monositlerdeki 5 lipoksigenaz yolu ile olur. LTB<sub>4</sub> üretimi yüksek iken, LTB<sub>4</sub> aracılıklı nötrofil fonksiyonları inhibe olur.  $\omega$ -3 yağ asitleri, IL-1'i azaltarak IL-2 metabolizmasını etkilemektedir ve inflamatuvar hastalıklar için potansiyel terapötik ajandır. Epidemiyolojik çalışmalarda Eskimoların balığa dayalı beslenmesi, psöriazis görünme sıklığını düşürmüştür (33). AA derivatlarından özellikle LTB<sub>4</sub> psöriazis oluşumundan sorumludur. Balık yağı kullanımının LTB<sub>4</sub> ve 12 - hidroksi eikozatetraenoik asid (HETE)'de azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca psöriazis tedavisinde kullanılan siklosporinin önemli yan etkisi olan nefrotoksiteyi, azaltmada etkin olduğu kanıtlanmıştır (34). Balık yağı ile üretiminin çok açık bir şekilde azaldığı kanıtlanan LTB<sub>4</sub> 'ün ülseratif kolit oluşumunda da önemli mediatör olduğu, mukozada ve nötrofillerde miktarının arttığı belirlenmiştir (35). Balık yağı normal kişilerde nötrofil ve monosit 5 lipoksigenaz yolu ürünlerini ve monosit PAF yapımını süprese etmektedir. Romatoid artritli hastalarda, 5 lipoksigenaz ürünleri inhibisyonu normal kişilerdeki supresyondan çok fazladır ve nötrofil kemotaksisi ve epoksid hidrolazı basamağının

inhibisyonu sonucu özellikle  $LTB_4$  azalması,  $LTB_5$  artması ve  $IL-1$  azalması gösterilmiştir.  $IL-2$ 'de ise hafif bir artma vardır (36).

### 2.5. Kansere Üzerine Etkileri

Çalışmalardan çıkan sonuçlar  $\omega-3$  yağ asitlerinin yüksek miktarda alınımının neoplazm ekspresyonunu geçiktirebilir veya önleyebilir olduğu yönündedir. Farelerde daha az pulmoner metastaz, azalmış serum östrojen konsantrasyonları, tümörde daha az  $PGE_2$  içeriği ve tümör doku hücrelerinde azalmış onkogen mRNA konsantrasyonlarına neden olmuştur. Mısır yağı alan farelerde ise bunun tam tersi bulgular elde edilmiştir (37,38).

### 2.6. Diyabet Üzerine Etkileri

Diyabet hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, aterosklerozis, KKH ve hipertansiyon gibi mikrovasküler komplikasyonları olan multifaktöriyel ve kronik bir hastalıktır. İnsülinle tedavi edilen 30 mg/Gün albüminürisi olan hastalarda balık yağı tedavisi ile ortalama transkapiller albümin kaçış hızı azalmış, kan basıncı ortalamaları ise düşmüştür. Zeytin yağı ile ise bulgularında bir düzelme olmamıştır (39). Balık yağı diyetinin yararlı etkileri vasküler duvara azalmış

lipoprotein transferinden kaynaklanan VLDL azalışı ve HDL artışı ve kan basıncı üzerine olan yararlı etkilerinden bağımsız, vasküler permeabiliteye olan direkt etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmalarda glikoz konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir (40,41,42).

### 3. Sonuç

$\omega-3$  yağ asitleri yoluyla trombosit fonksiyonları ve plazma lipid düzeyindeki değişiklikler, insan trombogenezini veya aterogenezini azaltıyorsa bunu bilmek gerçekten önemlidir.  $\omega-3$  yağ asitlerinin trombogenezini azaltması sadece, koroner tromboz değil, aynı zamanda anjiyoplastiyi izleyen restenoz insidansı ve tromboz insidansını azalttığı yolunda birleşmiştir.  $\omega-3$  yağ asitleri yoluyla miyokard infarktüsüne karşı hasar cevabının azalması veya bazı hastalıklarda immünolojik aktivitenin, yardımcı T hücre cevabı yönünde değişmesi ve inflamasyona karşı granülosit cevabının küçülmesi ilginçtir. Yoksa  $\omega-3$  yağ asitleri gerçek kan basıncını düşürücü bir ajan mıdır? Akut miyokard infarktüsü seyrinde  $\omega-3$  yağ asitleri kullanılmalı mıdır? Bu ve diğer sorular gelecek araştırmalar için uygun alanlar olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen, E. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet*. 1978; 2:117-119.
2. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*. 1979; 2:433-435.
3. Nordoy A, Goodnight S. Dietary lipids and thrombosis. *Arteriosclerosis*. 1990; 10:149-163.
4. Shekelle RB, Missel L, Paul O, Shryock AM, Stamler J. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Eng J Med*. 1985; 313: 820.
5. Notell SE, Ahlborn A, Feychting M, Pedersen NL. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br Med J*. 1986; 293:426.
6. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and

- disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54:438-463.
7. Gorlin R. The Biological action and potential clinical significance of dietary  $\omega$ -3 fatty acids. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 2043-2048.
  8. Hay CRM, Durber AP, Saynor R. Effect of fish oil on platelet kinetics in patients with ischaemic heart disease. *Lancet.* 1982; 1: 1269-1272.
  9. Goodnight SHJr. The antitrombotic effects of fish oil. Orlando: Academic Press. 1986; 135-149.
  10. Dehmer GJ, Pompa JJ, Van den Berg EK. Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Eng J Med.* 1988; 319: 733-740.
  11. De Caterina R, Giannessi D, Mazzone A. Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting n-3 polyunsaturated fatty acids prior to coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 1990; 82: 428-438.
  12. Croft KD, Sturm MJ, Codde JP, Vandongen R, Beilin LJ. Dietary fish oils reduce plasma levels of platelet activating factor precursor (lyso-PAF) in rats. *Life Sci.* 1986; 38: 1875-1882.
  13. Thorngren M, Gustafson A. Effects of 11-week increase in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet.* 1981; 2: 1190-1193.
  14. Hirai A, Hamazaki T, Terano T. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet.* 1980; 2: 1132-1133.
  15. Goodnight SHJr. The vascular effect of  $\omega$ -3 fatty acids. *J Invest. Dermatol.* 1989; 93: 102-106.
  16. Leaf A. Cardiovascular effects of fish oils. Beyond the platelet. *Circulation.* 1990; 2:624-628.
  17. Zucker ML, Bilyeur D, Helmkamp GM, Harris WS, Dujovne CA. Effects of dietary fish oil on platelet function and plasma lipids in hyperlipoproteinemic and normal subjects. *Atherosclerosis.* 1988; 73: 13-22.
  18. Sanders TAB. Influence of  $\omega$ -3 fatty acids on blood lipids. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM. Health effects of  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev. Nutr. Diet.* 1991; 66: 358-366.
  19. Van Tol A, Van Gent T, Scheek LM, Groener JE, Sassen LM, Lamers JM. Lipoprotein structure and metabolism during progression and regression of atherosclerosis in pigs fed with fish oil-derived fatty acids. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991; 285:417-421.
  20. Fox PL, Di Corleto PE. Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet derived growth factor-like protein. *Science.* 1988; 241: 453-456.
  21. Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of vascular smooth muscle tone. *N Eng J Med.* 1988; 319: 512-513.
  22. Popp-Snijders C, Schouten JA, DeJong AF, van Blitterswijk WJ, van der Veen, EA. Changes in membrane lipid composition of human erythrocytes after dietary supplementation of (n-3) polyunsaturated fatty acids. Maintenance of membrane fluidity. *Biochim Biophys Acta.* 1986; 854: 31-37.
  23. Weiner BH, Ochene IS, Levine PH. Inhibition of atherosclerosis by cod liver oil in a hyperlipidemic swine model. *N Eng J Med.* 1986; 315: 841-846.
  24. Landymore RW, Mac Aulay M, Sheridan B. Comparison of cod liver oil and aspirin-dipyridamole for the prevention of intimal hyperplasia in autologous vein grafts. *Ann. Thorac. Surg.* 1986; 41: 54-57.
  25. Serhan CN, Haeggström JZ, Leslie CC. Lipid Mediator networks in cell signaling: update and impact of cytokines. *The FASEB Journal.* 1996; 10:1147-1158.
  26. Knapp HR, Fitzgerald GA. The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of



- polyunsaturated fatty acids supplements in essential hypertension. *N Eng J Med.* 1989; 320: 1037-1043.
27. Howe PR. Can we recommend fish oil for hypertension?. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995; 22: 199-203.
28. Ziboh VA, Cohen KA, Ellis CN. Effects of dietary supplementation of fish oil on neutrophil and epidermal fatty acids. *Arch. Dermatol.* 1986; 122: 1277-1282.
29. Kramer JM, Jubiz W, Michalek A. Fish oil fatty acid supplementation in active Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 497-503.
30. Lee TH, Hoover, RL, Williams JD. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on invitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Eng J Med.* 1985; 312: 1217-1224.
31. Stenson WF, Cort D, Beeken W, Rodgers J, Burakoff R. Trial of fish oil supplemented diet in ulcerative colitis. *World Rev Nutr Diet.* 199 ; 66: 533.
32. Mc Carthy G. Fish oil and psoriasis. *Lancet.* 1991; 338: 824.
33. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand.* 1989; 208: 401-406.
34. Allen BR. Fish oil in combination with other therapies in the treatment of psoriasis. *World Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 425-435.
35. Robinson DR, Knoell CT, Urakaze M. Supression of autoimmune disease by omega-3 fatty acids. *Biochem.Soc. Trans.* 1995; 23: 287-291.
36. Kremer JM. Clinical studies of n-3 fatty acid supplementation in patients who have rheumatoid arthritis. *Rom Dis Clin North Am.* 1991;17:391-402
37. Fernandes G, Venkatraman AJ. Modulaion of breast cancer growth in mice by  $\omega$ -3 lipids. *World Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 488-503.
38. Rose DP, Connoly JM, Rayburn J, Coleman M. Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 587-592.
39. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Holmer G, Deckert T. Partial normalization by dietary cod liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin- dependent diabetes and albuminuria. *N Eng J Med.* 1990; 321: 1572, 1577.
40. Morgan WA., Raskin P, Rosenstock J. A comparison of fish oil supplements in hyperlipidemic subjects with NIDDM. *Diabetes Care.* 1995; 18: 83-86.
41. Jensen T, Stender S, Goldstein K, Holmer G, Deckert T. Partial normalization by dietary cod liver oil of increased microvascular albumin leakage in patients with insulin- dependent diabetes and albuminuria. *NEng JMed.* 1990; 321: 1572-1577.
42. Singer P, Wirth M, Kretschmer H. Different changes of n-6 fatty acids in lipoproteins from hyperlipidemic subjects after diets supplemented with n-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1991; 42: 107-111.