

# KORONER KALP HASTALIĞINDA SERUM MALONDİALDEHİT DÜZEYLERİNDE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Mehmet H. KÖSEOĞLU\*, Meral FADİLOĞLU\*\*, Yılmaz ÇELİK\*\*\*, Sema GÜNERİ\*\*\*

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı\*  
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı\*\*  
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı\*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada, anjiyografik olarak KKH tanısı konmuş hastalar (Grup A, n=30) ile kontrol grubunda (Grup B, n=28) lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA düzeylerini saptamayı ve bu değerler ile lipid peroksidasyonunun kaynağı olan serum poliansatüre yağ asitleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Serum MDA düzeyleri kontrol grubunda;  $1.3 \pm 0.3$  nmol/ml, KKH grubunda ise;  $1.55 \pm 0.3$  nmol/ml olarak belirlendi. Ayrıca, bu gruplarda serum 14:0, 16:0, 16:1, 18:0, 18:1, 18:2ω6, 18:3ω6, 18:3ω3, 20:3ω6, 20:4ω6 total yağ asidi yüzde oranları belirlendi. Bu değerler, sırasıyla, kontrol grubunda;  $0.8 \pm 0.3$ ,  $2.3 \pm 1.6$ ,  $2.6 \pm 0.8$ ,  $6.8 \pm 0.8$ ,  $2.1 \pm 3$ ,  $3.4 \pm 4.7$ ,  $0.5 \pm 0.3$ ,  $0.6 \pm 0.3$ ,  $1.8 \pm 0.8$ ,  $6.5 \pm 1.6$  ve KKH grubunda;  $1 \pm 0.4$ ,  $2.4 \pm 2.2$ ,  $3.1 \pm 1.2$ ,  $6.5 \pm 0.7$ ,  $2.4 \pm 4.9$ ,  $3.1 \pm 6.2$ ,  $0.49 \pm 0.2$ ,  $0.4 \pm 0.2$ ,  $1.5 \pm 0.3$ ,  $6.4 \pm 1.6$  olarak belirlendi.

KKH grubunda serum MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.005$ ). Ayrıca, bu grupta serum 14:0 ( $p<0.01$ ), 16:0 ( $p<0.01$ ), 18:1 ( $p<0.01$ ) total yağ asidi yüzde oranları yüksek, 18:2ω6 ( $p<0.01$ ) yağ asidi yüzde oranları ise düşük belirlendi. Bununla birlikte, serum poliansatüre yağ asitleri ile MDA düzeyleri arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu bulgular, KKH grubunda lipid peroksidasyonu son ürünü olan serum MDA düzeylerinin yüksek olmasından, poliansatüre yağ asitlerinden çok, oksidatif stres ve antioksidan kapasite gibi faktörlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Koroner kalp hastalığı, Yağ asitleri, MDA, Lipid peroksidasyonu

## SUMMARY

We aimed to determine and compare the serum malondialdehyde levels fatty acids in two groups. Group A (CAD) consisted of 30 males with CAD and Group B (control) consisted of 28 healthy men. Serum MDA levels are  $1.3 \pm 0.3$  nmol/ml in group B and  $1.55 \pm 0.3$  nmol/ml in group A. Their serum 14:0, 16:0, 16:1, 18:0, 18:1, 18:2ω6, 18:3ω6, 18:3ω3, 20:3ω6, 20:4ω6 total fatty acid percentages are, respectively,  $0.8 \pm 0.3$ ,  $2.3 \pm 1.6$ ,  $2.6 \pm 0.8$ ,  $6.8 \pm 0.8$ ,  $2.1 \pm 3$ ,  $3.4 \pm 4.7$ ,  $0.5 \pm 0.3$ ,  $0.6 \pm 0.3$ ,  $1.8 \pm 0.8$ ,  $6.5 \pm 1.6$  in group B and  $1 \pm 0.4$ ,  $2.4 \pm 2.2$ ,  $3.1 \pm 1.2$ ,  $6.5 \pm 0.7$ ,  $2.4 \pm 4.9$ ,  $3.1 \pm 6.2$ ,  $0.49 \pm 0.2$ ,  $0.4 \pm 0.2$ ,  $1.5 \pm 0.3$ ,  $6.4 \pm 1.6$  in group A.

Serum MDA levels were found to be higher in group A ( $p<0.005$ ) than those of group B. On the other hand, serum total 14:0 ( $p<0.01$ ), 16:0 ( $p<0.01$ ), 18:1 ( $p<0.01$ ) fatty acid percentages were higher and serum total 18:2ω6 ( $p<0.01$ ) fatty acid percentages were lower in group A in comparison with those of group B. There was no significant correlation between serum polyunsaturated fatty acids and MDA levels. We conclude that factors other than polyunsaturated fatty acids (ie, antioxidant capacity and oxidative stress) could be important in lipid peroxidation in CAD.

**Key words:** Coronary artery disease, Fatty acids, MDA, Lipid peroxidation.

Günümüzde bir çok ülkede ateroskleroza bağlı ölümlerin mortalitede birinci sırada yer aldığı bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, bu hastalık ile ilgili bir çok risk faktörü

saptanmıştır. Bu risk faktörlerinden en önemlilerinden biride kan lipidleridir. Yüksek kan trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinin önemli risk faktörlerinden biri olduğu

bilinmektedir (1-3). Aterosklerozun gelişmesinde önemli etkenlerden birinin de, LDL'nin oksidatif modifikasyonu olduğu düşünülmektedir. Bu olay, serbest radikallerin, lipoproteinlerdeki ansatüre yağ asitlerini okside etmesi sonucu gerçekleşmektedir. Ansatüre yağ asitlerinin oksidasyonundan sorumlu tutulan serbest radikaller; hidroksil (OH), alkoksil (RO), peroksil (ROO) ve hidro peroksil radikalleridir (4). Diğer taraftan,  $H_2O_2$  ve  $O_2$  gibi oksijen radikalleri ise, ilk elektronu alarak reaksiyonu başlatma aşamasında rol almaktadır düşünülmektedir. Lipid peroksidasyonu, üç aşamada gerçekleşir. İlk aşama, başlangıç aşaması olup, bu aşamada poliansatüre yağ asitlerinden bir H atomu koparılır. Geride, karbon atomu üzerinde, paylaşılmamış bir elektron kalır. Oluşan karbon merkezli radikal, molekül içi yeniden düzenlenme ile konjuge dienleri oluşturur. Konjuge dienler ise oksijenle birleşerek, peroksil radikalleri oluşturur. Bu son oluşan ürün ise, diğer yağ asitlerini etkileyerek, zincirleme bir reaksiyonun başlamasına neden olur. Bu devre ise, peroksidasyonun yayılma aşamasıdır. Eğer ortamda E vitamini gibi peroksidasyon zincirini kırıcı bir antioksidan yoksa, peroksidasyon devam eder. Son aşamada ise, hidroperoksit ve siklik peroksitler meydana gelmektedir. Oluşan bu lipid peroksitleri, fizyolojik sıcaklıkta stabildirler. Ancak, metal iyonları varlığında reaksiyona girebilirler. İndirgenmiş  $Fe^{2+}$  ve  $Cu^+$  metal iyonları, lipid

peroksitleri ile reaksiyona girerek, alkoksil radikalleri meydana getirirler. Oluşan alkoksil radikalleride, lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu, yağ asitlerinden elektron koparak stimüle eder (5,6). Doğal LDL'nin, endotel, makrofaj ve düz kas hücreleri ile in vitro olarak inkübe edildiğinde okside olduğu saptanmıştır. Özellikle, makrofajların LDL'yi okside etmesi, aterosklerozun oluşumunda önemli bir faktördür. Bilindiği gibi, okside olmuş LDL, makrofajlara normal reseptörler aracılığı ile değil, asetil-LDL reseptörleri ile alınmaktadır. Bu reseptörlerin özelliği ise, apo B reseptörlerinde olduğu gibi, hücre içi fazla kolesterol ile baskılanamamasıdır. Böylece, aşırı miktarda kolesterolün makofajlar içerisinde birikmesi ve bu makrofajların (köpük hücreleri) subendotelial aralıkta yerleşmesi, aterosklerozda başlangıç aşaması olan, yağ çizgilerinin oluşmasına neden olur (2). LDL içerisinde, LDL'yi oksidasyona karşı koruyan antioksidan maddeler vardır. Bunların başında vitamin E gelmektedir. Ayrıca, daha az konsantrasyonda olmakla birlikte, beta karoten, likopen gibi maddeler de LDL'yi oksidasyona karşı korumaktadır. Bununla birlikte, kanda askorbik asit, transferrin, haptogloblin, hemopeksin, ürik asit, bilirubin gibi maddelerin de antioksidan olduğu bildirilmiştir (3). Her LDL partikülü içerisinde 6 tane E vitamini molekülü, diğer antioksidanlardan ise, bir veya birden az molekül bulunmaktadır. LDL'nin oksidasyona uğraması için, önce bu maddelerin tüketilmesi

gerekmektedir. Öte yandan, okside LDL ve ürünleri, monositler için kemotaktik olup, makrofaj, düz kas ve endotel hücrelerine karşı sitotoksiktir. Ayrıca, lipid peroksidleri, antitrombin 3 aktivitesini inhibe ederek prokoagulant aktivite gösterdiği, PGI2 sentetaz enzimini inhibi ettiği ve endotel hücrelerinde azalmış PGI2'ye neden olduğu bildirilmiştir. Bu özellikleri nedeni ile de, lipid peroksidlerinin aterojenik olduğu kabul edilmektedir (7-14).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda, aterosklerozun gelişmesinde hipertansiyon, sigara gibi risk faktörlerinin yanında, antioksidan kapasitenin de oldukça önem kazandığı belirlenmiştir. Kuzey ve Güney Avrupa ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kan vitamin E düzeylerinin, KKH mortalitesi ile, kan basıncı ve kolesterol düzeylerinden daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır. Güney Avrupa ülkelerinde KKH'nın daha az görülmesinin nedenlerinden birinin de, bu ülkelerde diyet ile daha fazla antioksidan vitamin alınmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (4). Aynı şekilde, yapılan bir çok çalışmada aterosklerotik kişilerde lipid peroksidasyonun stabil ürünlerinden biri olan, serum MDA düzeyleri normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Bu da, aterosklerotik kişilerde lipid peroksidasyonunda artış olduğunu doğrulamaktadır (10,15-17).

Diğer taraftan, çok uzun süreden beri

poliansatüre yağ asitlerinin anti-aterosklerotik olduğuna inanılmıştır. Günümüzde ise poliansatüre yağ asitlerinin bu etkisi tartışılmaktadır. Bir taraftan poliansatüre yağ asitlerinin lipid metabolizmasını düzenlediğine inanılırken, diğer taraftan bu yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunu artırıp aterosklerozun gelişimini hızlandıracağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, anjiyografi ile KKH tanısı konmuş kişiler ile kontrol grubunda serum lipid düzeyleri ve yağ asitleri yüzde oranlarını belirleyip karşılaştırmayı, ayrıca bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, anjiyografi ile KKH tanısı konmuş 30 erkek hasta (yaş:  $52.7 \pm 8.5$ ) üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubu ise, soygeçmiş, özgeçmiş, EKG ve klinik muayenelerinde KKH ve DM bulunmayan, erkek, sağlıklı toplam 28 kişiden oluşturuldu (yaş:  $48.7 \pm 8.0$ ). Alınan kan örneklerinde, serum MDA düzeyleri belirlendi. Ayrıca bu gruplarda, serum 14:0, 16:0, 16:1, 18:0, 18:1, 18:2 $\omega$ 6, 18:3 $\omega$ 6, 20:3 $\omega$ 6, 20:4 $\omega$ 6, total yağ asidi oranları saptandı.

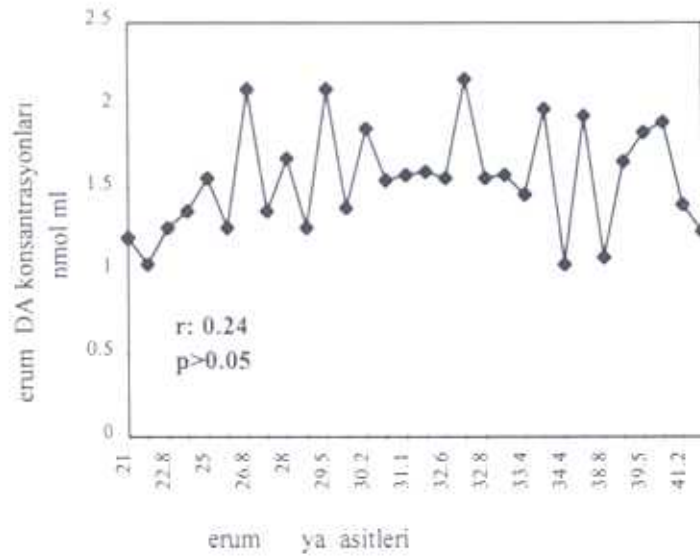
Bu çalışmada, örneklerdeki serum MDA düzeyleri, lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA'nın, TBA (tiyobarbitürik asit) ile reaksiyonu sonucu oluşan renkli kompleksin spektrofotometre ile ölçümüne dayanan yöntemle (modifiye Dubois-Randi yöntemi) gerçekleştirildi (20,21). Serum yağ asitleri ise, total yağ

asitlerinin tek aşamalı ekstraksiyonundan sonra, gaz kromatografisinde yüzde miktarlarının belirlenmesi ile gerçekleştirildi (22). Bulguların istatistiksel analizi, aynı parametrelere sahip gruplar için "student t" testi, farklı parametrelere sahip grupların ilişkileri ise "Pearson"nın çift yönlü korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Örnekleri istatistiksel analizinde, SPSS (5.0 versiyonu) paket programı kullanıldı.

### BULGULAR

KKH grubunda, kontrol grubuna göre serum

MDA ( $p<0.005$ ) düzeyleri yüksek saptandı. Ayrıca, KKH grubunda serum 14:0 ( $p<0.01$ ), 16:0 ( $p<0.01$ ), 18:1 ( $p<0.01$ ) total yağ asidi yüzde oranları yüksek, serum 18:2ω6 ( $p<0.01$ ) total yağ asidi yüzde oranları ise düşük saptandı. Kontrol grubunda yaş ortalaması  $48.7\pm 8.0$ , KKH grubunda ise yaş ortalaması  $53 \pm 9.0$  olarak belirlendi. Bulgular Tablo I ve II' de verilmiştir. Bununla birlikte, serum poliansatüre yağ asitleri ile MDA düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Şekil 1).



Şekil 1. KKH grubunda serum MDA konsantrasyonları ve 18:2ω6 total poliansatüre yağ asitleri % oranları arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

Tablo I. KKH ve kontrol gruplarında serum MDA düzeyleri ile total satüre ve monoansatüre yağ asidi % oranları ve standart sapmaları.

	MDA nmol/ml	Yağ asitleri				
		14:0 %	16:0 %	16:1 %	18:0 %	18:1 %
KKH n=30	1.55±0.3	1.0±0.3	24.0±2.2	3.1±1.2	6.5±0.7	24±4.9
Kontrol n=28	1.30±0.3	0.8±0.3	23.0±1.6	2.6±0.8	6.8±0.8	21.0±3
P değeri	p<0.005	p<0.01	p<0.01			p<0.01

**Tablo II.** KKH ve kontrol gruplarında serum total poliansatüre yağ asidi % oranları ve standart sapmaları.

Yağ asitleri					
	18:2ω6 %	18:3ω6 %	18:3ω3 %	20:3ω6 %	20:4ω6 %
<b>KKH n=30</b>	31.0±6.2	0.49±0.2	0.4±0.2	1.5±0.3	6.4±1.6
<b>Kontrol n=28</b>	34±4.7	0.5±0.3	0.7±0.4	1.8±0.8	6.5±1.6
<b>P değeri</b>	p<0.01				

### TARTIŞMA

Aterosklerotik hastalıklarda, kan lipidlerinin önemli risk faktörü olduğu, yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (1-3). Yapılan çalışmalarda yüksek kan trigliserid, LDL-kolesterol ile düşük HDL-kolesterol düzeylerinin aterosklerozun gelişiminde önemli payı olduğu belirlenmiştir. (21,23-26). Aterosklerozun gelişiminde, düşük serum poliansatüre yağ asitlerinin rolü ise, son yıllarda bu alanda en çok tartışılan konulardan biridir. Bir çok çalışmada, düşük serum poliansatüre yağ asidi oranlarının KKH'na neden olacağı bildirilmiştir (27-34). Öte yandan, aterosklerozun gelişiminde, okside LDL'nin önemli rol oynadığı ve okside LDL'nin kaynağının da poliansatüre yağ asitleri olduğunu ileri süren görüşe göre ise, bu yağ asitlerinin ateroskleroza artıracağıdır (9,35,36).

Bu çalışmada, KKH grubunun 14:0(p<0.05), 16:0(p<0.005), 18:1(p<0.005) total yağ asidi % oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, 18:2(p<0.05) total yağ asidi % oranları ise anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diğer poliansatüre yağ asidi oranları da, benzer

şekilde, KKH grubunda daha düşük saptamakla beraber, fark anlamlı değildi. Araştırmamızda incelediğimiz bir diğer konu ise, son yıllarda üzerinde oldukça fazla durulan ve aterosklerozun başlıca nedenlerinden biri olarak gösterilen lipid peroksidasyonudur (37-39). Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak, hasta ve kontrol gruplarında serum MDA konsantrasyonları saptandı. Bilindiği gibi MDA, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan, kararlı bir son üründür (37,40). Bu konudaki bir çok araştırmada, aterosklerotik kişilerde, MDA'nın serum düzeylerinin arttığı saptanmıştır (10,15-17,41-43). Bu araştırmada da, serum MDA konsantrasyonları KKH grubunda, kontrole göre anlamlı (p<0.005) olarak artmış saptandı. Araştırmamızın önemli amaçlarından birisi de, serum yağ asitleri ile lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda, poliansatüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunu artırdığı saptanmış. Bu nedenle, diyet ile poliansatüre yağ asitleri alımının kısıtlanması gerektiği, bunun yerine

monoansatüre yağ asitlerinin, hatta satüre yağ asitlerinden olan stearik (18:0) asidin de alınabileceği (9) ile ilgili açıklamalar yapılmıştır (22,35,36,44-48). Diğer bir grup araştırmacı ise, poliansatüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu yolu ile aterosklerozun gelişmesine katkıda bulunmadığı, bu konuda antioksidan kapasite ve oksidatif stres gibi başka faktörlerin belirleyici olduğu ve bu yağ asitlerinin normal lipid metabolizması için gerekli olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir (8,49-55).

Watts ve arkadaşları (56), koroner kalp hastaları üzerinde yaptıkları anjiyografik çalışmalarda, poliansatüre yağ asitleri ile karşılaştırıldığında, satüre ve monoansatüre yağ asitlerinin diyet ile alınması halinde koroner arterlerde daralmanın arttığını belirlemişlerdir. Bir başka yönden, Rudel ve arkadaşları (57), poliansatüre yağ asitleri ile beslenen maymunlarda, daha fazla kolesterol 18:2 yağ asidi oranları, daha düşük LDL-kolesterol düzeyleri ile ateroskleroza karşı dirençli olduklarını, satüre yağ asitleri ile beslenen maymunlarda ise, daha düşük kolesterol 18:2 yağ asidi oranları, yüksek LDL-kolesterol düzeyleri gözlemişler ve bunların ateroskleroza karşı duyarlı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca farklı bir çalışmada (58), diyet ile alınan poliansatüre yağ asitlerinin, normal LDL'nin makrofaj tarafından yıkılımını azalttığını, fakat yüksek plazma trigliserid düzeylerinin normal LDL'nin makrofajlar tarafından yıkılımını artırdığını belirlenmiştir. Bu çalışmalar,

poliansatüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu yolu ile ateroskleroza artırıcı yönünden çok, lipoprotein metabolizmasını düzenleyerek antiaterosklerotik etki gösterdiği görüşünü desteklemektedir. Öte yandan,  $\omega$ 3 poliansatüre yağ asitleri üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, bu yağ asitlerinin hücreler tarafından oluşturulan LDL'nin oksidatif modifikasyonunu engellediği bildirilmiştir (59). Ohrvall ve arkadaşları (17) ise, serum MDA düzeyleri ile fosfolipidlerdeki linoleik asit (18:2) oranları arasında negatif ilişki saptamış, bu durumu, lipid peroksidasyonunda poliansatüre yağ asitlerinden başka, serum antioksidan kapasitesi, oksidatif stres gibi faktörlerin asıl belirleyici olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda da, her iki grupta total poliansatüre yağ asitleri ile MDA düzeyleri arasında herhangi bir ilişki belirlenmedi. Bu bulgular, yukarıda belirtildiği gibi, lipid peroksidasyonunda oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Yine bu görüş, normolipidemik kişilerde de ortaya çıkan KKH'yi açıklamaktadır. Düşük antioksidan kapasite, kişi normolipidemik de olsa, lipid peroksidasyonuna neden olarak, KKH'ya yol açabilir (5,60).

Son yıllarda aterosklerozun gelişmesinde antioksidan vitaminlerin çok büyük önem taşıdığı ile ilgili bir çok çalışma yapılmış (61-64) ve serum antioksidan durumunun, lipid peroksidasyonunun önemli belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Yukarıdaki görüşler, araştırma-

mızdaki bulguları açıklayabilir. Özellikle, poliansatüre yağ asitleri ile MDA düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin saptanamaması, antioksidan kapasitenin lipid peroksidasyonunda önemli yeri olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan, Reaven ve arkadaşları (57) orta derece hiperkolesterolemik kişiler üzerinde yaptığı çalışmada, 18:2 poliansatüre yağ asitleri içeren diyet ile beslenen kişilerin, 18:1 monoansatüre diyet ile beslenen kişilere göre daha fazla LDL 18:2 yağ asitlerine sahip olmakla birlikte, lipid peroksidasyon göstergelerinden biri olan konjuge dienlere de daha fazla sahip olduğunu saptamışlar ve LDL 18:2 poliansatüre yağ asitleri ile lipid peroksidasyonu sonucu oluşan konjuge dienler arasında anlamlı pozitif ilişki belirlemişlerdir. Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunu artıran 18:2 poliansatüre yağ asitlerinin, 18:1 yağ asitleri ile yer değiştirmesinin yararlı olacağını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Lee ve arkadaşları (65), tavşanlarda konjuge 18:2 yağ asitleri üzerinde yaptığı çalışmada ise, konjuge 18:2 yağ asitleri ile beslenen tavşanların daha düşük plazma kolesterol ve trigliserid düzeylerine sahip olduğunu saptamışlar ve konjuge 18:2 yağ asitlerinin, hem in vivo, hem de in vitro antioksidan özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç ise, 18:2 yağ asitlerinden oluşan konjuge dienlerin, bir yerde antioksidan olarak görev yapıp, LDL'yi oksidasyona karşı koruduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, polian-

satüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisini araştıran bir diğer çalışmada, poliansatüre yağ asitlerinden  $\omega 3$  yağ asitlerinin, hücreler tarafından oluşturulan LDL'nin oksidatif modifikasyonunu baskılandığını saptamıştır (59). Yukarıda belirtilen 18:2 yağ asidi konjuge dienleri ve  $\omega 3$  yağ asitlerinin antioksidatif özelliği, genel olarak bizim bulgularımız ile uyumlu olup, bu yağ asitlerinin bir çok yönden antiaterosklerotik olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan, yukarıda belirtilen poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyona daha yatkın olduğuna dair bazı çalışmalar, in vitro olarak gerçekleştirilmiştir (36,66,67). Bir diğer çalışmada ise, in vitro ve in vivo koşulların farklı olduğu, in vitro olarak LDL poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunun in vivo koşullarda geçerli olmayabileceği ileri sürülmüştür (68).

Wojcicki ve arkadaşları (69) ise çalışmalarında, tavşanlarda yüksek yağ diyeti ile ateroskleroz oluşturduktan sonra, 18:2 yağ asitlerini içeren esansiyel fosfolipidlerin lipid metabolizması ve immunolojik fonksiyonlar üzerindeki etkisini incelemek istemişlerdir. Esansiyel yağ asitlerinin aortadaki aterosklerotik darlığı anlamlı bir biçimde azalttığını saptamışlar, ayrıca, serum lipid düzeylerinin normale döndüğünü ve poliansatüre yağ asitlerini içeren serum kolesterol esterlerinin hızla dolaşımdan kaybolduğunu belirlemişlerdir. Diğer taraftan, immunolojik fonksiyonların baskılandığını ve

serum MDA düzeylerinin normale döndüğünü gözlemişlerdir. Bu çalışmada, 18:2 yağ asitlerinin olumlu antiaterosklerotik etkilerinden birinin de, immunolojik fonksiyonları düzenleyerek gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bilindiği gibi aterosklerozun oluşumunda, okside LDL'ye karşı gelişen antikorlar ile oluşan antijen antikor kompleksinin damar duvarında birikmesinin büyük rolü vardır (13). Bu görüş de bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Fabryova (70) ve arkadaşları ise, glukoz moleküllerinin serbest radikal oluşumuna neden olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle diabette, yüksek kan şekeri değerlerine bağlı olarak oksidatif stresin artacağını, bunun da diabette yüksek lipid peroksit düzeylerinin nedenlerinden biri olacağını ileri sürmüşlerdir. Yüksek serum glukoz düzeylerinin lipid peroksidasyonunu artırdığı ile ilgili başka gözlemler de yapılmıştır (71,72). Özdemir ve arkadaşlarının (73), KKH ve tip II diabetikler üzerinde yaptıkları

çalışmada ise, bu hastalık gruplarında serum MDA düzeylerini daha yüksek bulmakla birlikte, plazma antioksidan kapasite ve lipid peroksidasyonuna duyarlılık yönünden kontrol grubu ile aralarında bir fark bulamamışlardır. Bu sonucu, bu hastalık gruplarında artmış oksidatif stresin bulunduğu şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda, KKH grubunda, serum glukoz ile MDA arasında anlamlı pozitif ilişki ( $p<0.05$ ) belirlenmesi, yüksek serum glukoz düzeylerinin oksidatif stres kaynağı olarak lipid peroksidasyonunun etkenlerinden biri olduğunu düşündürmektedir.

Bu bulgular, poliansatüre yağ asitlerinin antiaterosklerotik olarak değerlendirileceği, diğer taraftan KKH grubunda lipid peroksidasyonu son ürünü olan serum MDA düzeylerinin yüksek olmasından, poliansatüre yağ asitlerinden çok, oksidatif stres ve antioksidan kapasite gibi faktörlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Marinetti VG; Disorders of Lipid Metabolism. Plenum Press, New York. 1990; 121-132.
2. Mahley RW; Lipoprotein metabolism and molecular biology of atherogenesis. Merck Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA. 1993 ;3-11.
3. Thompson GR; A handbook of hyperlipidemia. Merck Co., Inc., Current Science Ltd. London 1989; 1-31.
4. Gutteridge JMC; Lipid peroxidation and antioxidants as Biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995; 41:12;1819-1828.
5. Stringer MD, Görög PG, Freeman A, Kaskar VV; Lipid peroxides and atherosclerosis. BMJ. 1989; 298;281-284.
6. Esterbauer H, Wag G, Puhl H; Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. British Medical Bulletin. 1993; 49:(suppl 3) 566-576.
7. Witztum JL, Steinberg D; Role of oxidized low



- density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1785-1792.
8. Schaefer LE, Lichtensitein AH, Lamón S; Lipoproteins, nutrition, aging, and atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 1995 61(suppl): 726-40.
  9. Fuller CJ, Jialal I; Effects of antioxidants and fatty acids on LDL oxidation. *Am J Clin Nutr.* 1994 60: (suppl) P- 1010.
  10. Loeper J, Goy J, Rozensztajn L, Bedu O, Moisson P; Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta.* 1991; 196: 119-126.
  11. Haberland ME, Fong D, Cheng L; Malondialdehyde altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Science.* 1988; 241: 215-218
  12. Jurgens G, Hoff HF, Chisolm GM, Esterbauer H; Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation--characterization and pathophysiological implications. *Chem-Phys-Lipids.* 1987; 45(: 315-336.
  13. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL; Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A.* 1989; 86: 1372-1376.
  14. Katsura M, Forster LA, Ferns GA, Anggard EE; Oxidative modification of low-density lipoprotein by human polymorphonuclear leucocytes to a form recognised by the lipoprotein scavenger pathway. *Biochim-Biophys-Acta.* 1994; 1213: 231-237.
  15. Loeper J, Goy J, Bedu O; Lipid peroxidation during human atherosclerosis. *Med Sci.* 1983; 11: 1034-1035.
  16. Dubois-Randi JL, Arhgo Y, Darmond JY, Habbal R, Manuel C, Tayanı I; Oxidative stress in patients with unstable angina. The European Society of Cardiology. 1994;15:179-183.
  17. Ohrvall M, Tengblad S, Ekstrand B, Siegbahn A, Vessby B; Malondialdehyde concentration in plasma is inversely correlated to the proportion of linoleic acid in serum lipoprotein lipids. *Atherosclerosis.* 1994 Jul; 108: 103-110.
  18. Kuo PT; Dyslipidemia and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 17:1994; 519-527.
  19. Tietz, W.Norbert: *Textbook of Clinical Chemistry.* W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1994.
  20. Köseoğlu MH, Töre IR; Tip 2 diabette BMS ile serum glukoz, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiler. *Ege Tıp Dergisi.* 1995; 34:203-207.
  21. Gotto AM Jr; Hypertriglyceridemia: risks and perspectives. *Am J Cardiol.* 1992; 14; 70:19-25.
  22. Mensink RP; Dietry monounsaturated fatty acids and serum lipoprotein levels in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 110: 65-68 1994.
  23. Zilversmit DB; Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem.* 1995; 41: 153-158.
  24. Tamuğur E; Koroner arter hastalarında ve kontrol grubnda serum trigliserid, total kolesterol, HDL- ve LDL-kolesterol değerleri üzerinde çalışmalar. Uzmanlık tezi, İzmir. 1989; 14-39.
  25. Boberg M, Vessby B, Croon LB; Fatty acid composition of platelets and of plasma lipid

- esters in relation to platelet function in patients with IHD. *Atherosclerosis*. 1985; 58: 49-63.
26. Durmuş M; Koroner arter hastaları ve kontrol grubunda serum apolipoprotein AI, B ve serum lipid düzeyleri üzerine çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi. İzmir, 1990.
27. Lewis B; Composition of plasma kolesterol ester in relation to coronary-artery disease and dietary fat. *Lancet*. 1958; 2: 7.
28. Schrade W, Biegler R, Böhle E; Fatty-acid distribution in the lipid fractions of healthy persons of different age, patients with atherosclerosis. *J Atheroscl Res*. 1967; 1: 47.
29. Wood DA, Riemersma RA, Butler SA, Thomson MA; Linoleic and eicosapentaenoic acids in adipose tissue and platelets and risk of coronary heart disease. *Lancet*. 1987; 1: 177.
30. Oliver MF; Diet and coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1981; 37: 49.
31. Nikkari T, Salo M, Maatela J, Aromaa A; Serum fatty acids in Finnish men. *Atherosclerosis*. 1983; 49: 139.
32. Simpson HCR, Barner K, Carter RD, Cassels E; Low dietary intake of linoleic acid predisposes to myocardial infarction. *Br Med J*. 1982; 282:683.
33. Miettinen TA, Naukkarinen VA, Huttunen JA, Mattila S; Fatty acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *Br Med J*. 285: 1982; p-983
34. Wood DA, Butler S, Riemersma RA, Thompson M; Adipose tissue and platelet fatty acids and coronary heart disease in Scottish men. *Lancet* ii; 1984; 117.
35. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ; Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr*. 17:1965;281-295.
36. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D; Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A*. 1990; 87: 3894-3898.
37. Esterbauer H, Wag G, Puhl H; Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *British Medical Bulletin*. 1993; 49:566-576 .
38. Kanazawa T, Uemura T, Osanai T, et al; Plasma peroxidized low density lipoprotein with hidroperoxidized cholesteryl linoleates estimated in patients with familial hypercholesterolemia. *Pathobiology*. 1994; 62: 269-282.
39. Wang T, Powell WS; Increased levels of monohydroxy metabolites of arachidonic acid and linoleic acid in LDL and aorta from atherosclerotic rabbits. *Biochim-Biophys-Acta*. 1991 Jul 9; 1084: 129-38.
40. Santos MT, Valles J, Aznar J, Beltran M, Herraiz M; Effect of smoking on plasma and platelet fatty acid composition in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 1984; 50:53-62.
41. Kok FJ, Poppel GV, Melse J, Verheul E, Schouten EG, Kruyssen DH, Hofman A; Do antioxidants and polyunsaturated fatty acids have a combined association with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1991; 86:85-90
42. Loeper J, Goy J, Emerit J, Rozensztajn L, Jeny C, Bedu O; Fatty acid and lipid peroxidation in human atherosclerosis. *Sem-Hop*. 1983 Jun 2; 59: 1657-1660.
43. Wen Y, Qian XX, Jia GL, Gao SB, Jin YF, Han

- DY, He SF; Correlation of serum lipids, lipoproteins, lipid peroxide products and metals with coronary heart disease. *Chin-Med-J-Engl.* 1993 Mar; 106: 167-170.
44. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL; Effects of oleat rich and linoleat rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest.* 1993; 91: 668-676.
45. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF; Dietary polyunsaturated fatty acids and composition of human aortic plaques. *Lancet.* 1994; 344: 1195-1196.
46. Reaven PD, Grasse BJ, Tribble DL; Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler-Thromb.* 1994 Apr; 14: 557-566.
47. Keys A, Anderson JT, Grande F; Serum cholesterol response to changes in the diet. *Metabolism* 1965; 14:776-787.
48. Bonanome A, Grundy SM; Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1244-1248.
49. Thorngren M, Shafi S, Bon GV; Delay in primary hemoastasis produced by a fish diet without change in local TXA2. *Br J Haematol.* 1984; 58: 567-578.
50. Holman RT, Smythe L, Johnson S; Effect of sex and age on fatty acid composition of human serum lipids. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32:2390-2399
51. Katan MB, Zock PL, Mensink RP; Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: (suppl) 1017S-22S
52. Watts GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt J, Lewis ES, Coltart DJ, Lewis B; Nutrient intake and progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994; 73:328-332.
53. Wolfe MS, Sawyer JK, Morgan TM, Bullock BC, Rudel LL; Dietary polyunsaturated fat decreases coronary artery atherosclerosis in a pediatric-aged population of African green monkeys. *Arterioscler-Thromb.* 1994 Apr; 14: 587-597.
54. Sanders TA; Polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. *Baillieres-Clin-Endocrinol-Metab.* 1990 Dec; 4: 877-894.
55. Parfitt VJ, Desomeaux K, Bolton CH, Hartog M; Effects of high monounsaturated and polyunsaturated fat diets on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Diabet-Med.* 1994 Jan-Feb; 11: 85-91.
56. Watts GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt J, Lewis ES, Coltart DJ, Lewis B; Nutrient intake and progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994; 73: p-328-332
57. Rudel LL, Johnson FL, Sawyer JK, Wilson MS, Parks JS; Dietary polyunsaturated fat modifies low-density lipoproteins and reduces atherosclerosis of nonhuman primates with high and low diet responsiveness. *Am-J-Clin-Nutr.* 1995; 62: 463-470.
58. Regnstrom J, Walldius G, Hadell K, Johansson J, Holme I, Olsson AG, Nilsson J; Influence of lipoprotein lipids, dietary fat and smoking on macrophage degradation of native and oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis.* 1994; 30; 110: 13-23

59. Shahar E; A putative role of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in oxidative modification of low density lipoprotein. *Prostaglandins-Leukot-Essent-Fatty-Acids*.1993May;48:397-399
60. Oen LH, Utomo H, Suyatna F, Hanafiah A, Asikin N; Plasma lipid peroxides in coronary heart disease. *Int-J-Clin-Pharmacol-Ther-Toxicol*. 1992 Mar; 30: 77-80.
61. Cheeseman KH; Mechanism and effects of lipid peroxidation. *Molec. Aspects Med*. 1993; 14:191-197.
62. Croft KD, Dimmitt SB, Moulton C, Beilin BJ; Low density lipoprotein composition and oxidizability in coronary disease- a parent favourable effect of beta blockers. *Atherosclerosis*. 1992; 97: 123-130.
63. Suzukawa M, Abbey M, Clifton P, Nestel PJ; Effects of supplementing with vitamin E on the uptake of low density lipoprotein and the stimulation of cholesteryl ester formation in macrophages. *Atherosclerosis*. 1994 Sep 30; 110: 77-86.
64. Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S; Effects of Vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes-Care*. 1995 Jun; 18: 807-816.
65. Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW; Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 1994; 108; 19-25.
66. Reaven PD, Grasse BJ, Tribble DL; Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler-Thromb*. 1994 14: 557-566.
67. Wang T, Powell WS; Increased levels of monohydroxy metabolites of arachidonic acid and linoleic acid in LDL and aorta from atherosclerotic rabbits. *Biochim-Biophys-Acta*. 1991 Jul 9; 1084: 129-138.
68. Whitman SC, Fish JR, Rand ML, Rogers KA; n-3 fatty acid incorporation into LDL particles renders them more susceptible to oxidation in vitro but not necessarily more atherogenic in vivo. *Arterioscler-Thromb*.1994Jul;14:1170-1176
69. Wojcicki J, Dutkiewicz T, Gioldanowski J, Samochowiec L, Barcew Wiszniewska-B, Rozewicka L, Wira D, Wesolowska T, Torbus-Lisiecka B, Gonet B; Essential phospholipids modify immunological functions and reduce experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 1992 Mar; 93: 7-16.
70. Fabryova L, Cagan S; Free oxygen radicals in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Bratisl-Lek-Listy*. 1995 Jan; 96: 23-29.
71. Napoli C, Ambrosio G, Aalumbo G, Chiariello P, Duilio C, Chiariello M; The peroxidation of human glycosylated low-density lipoproteins is mediated by the superoxide radical: the protective effects of superoxide dismutase. *Cardiologia*. 1994; 39: 345-352.
72. Picard S; Lipoprotein glyco-oxidation. *Diabete-Metab*. 1995 Apr; 21: 89-94.
73. Özdemirler G, Mehmetçik G, Öztezcan S, Toker G, Sivas A, Uysal M; Peroxidation potential and antioxidant activity of serum in patients with diabetes mellitus and myocard infarction. *Horm-Metab-Res*. 1995 Apr; 27(4): 194-6