

BESİNSEL BALIK YAĞI ALINIMI VE EİKOSANOİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Filiz KURALAY

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Geçen son üç dekad boyunca ω -3 yağ asidlerinin insan biyolojisi üzerine olan etkileri hakkında pek çok bilgi öğrenildi. Bu farklı yağ asidleri özellikle balık ve balık yağı gibi deniz ürünlerinde bulunurlar. Hücre membranlarının poliansatüre yağ asidi 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, poliansatüre yağ asidlerinin bu iki sınıfına ait yağ asidi miktarı ve dengesinin sağlanması normal gelişim ve homeostazis için önemlidir. Bu derlemenin amacı, balık yağının yapısal özelliklerini ve eikosanoid metabolizması üzerine olan etkilerini, balık yağı doz cevabını ve sağlık üzerine olan etkilerini gözden geçirmektir. Balık yağı alınımı ile trombosit fonksiyonları ve plazma lipid düzeyindeki değişiklikler insan trombogenezini veya aterogenezini azaltıyorsa bunu bilmek gerçekten önemlidir. Klinisyen balık yağının ölçülebilir etkileri için doz ve zamanı göz önünde tutmalıdır. Günde birkaç kapsül yararlı kullanım için yetmemektedir. Lipidlere etkili dozu 4 -24 g/G ve etki süresi ise 1-4 haftadır ve balık yağları, trigliseridleri kolesterolden daha çok düşürüyor görünmektedir. Batı toplum tipi beslenme hakim oldukça ω -6 tipi yağ asidi alınımı artmış, ω -3 yağ asidi alınımı ise düşmüştür, ω -6 ve ω -3 yağ asidleri alınım oranının ideal olarak 1/1 olması gerekmektedir, fakat bu oranın 10/1 hatta 20 - 25 / 1 olduğu tahmin edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Balık yağı, ω -3 yağ asidleri, eikozanoidler, eikozapentaenoik asid, dokosaheksaenoik asid.

SUMMARY

Much has been learned in the past three decades about the impact of omega ω -3 fatty acids on human biology. These distinctive fatty acids are derived principally from marine sources such as fish and fish oil. The polyunsaturated fatty acid composition of cell membranes is to a great extent dependent on the dietary intake. Therefore appropriate amounts of dietary ω -3 and ω -6 fatty acids need to be considered in making dietary recommendations, and these two classes of polyunsaturated fatty acids should be distinguished because they are metabolically and functionally distinct and have opposing physiological functions. Their balance is important for homeostasis and normal development. This paper will review the structural properties, the effects on eicosanoid metabolism and health, and dose response of fish oil. It is highly important to know if the changes in the thrombocyte functions and in the level of plasma lipid decrease the human thrombogenesis or atherogenesis by fish oil intaking. Clinician should consider the dose and time for the measurable effects of fish oil. A few capsules a day would not be adequate. The effective dose to the lipids is 4 - 24 grams a day and period of the time is 1-4 weeks and fish oils seem to lower triglycerides more than cholesterol. As long as the Western type of nourishment becomes dominant ω -3 fatty acid intaking decreased where ω -6 fatty acid intaking increased. The ratio of ω -6 and ω -3 fatty acids intaking should be ideally 1/1, but this ratio is estimated as 10/1, even 20 - 25/1. **Key words:** Fish oil, ω -3 fatty acids, eicosanoids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid.

1970'li yıllarda Bang ve Dyerberg, Grönland adasında yaşayan Eskimoların yüksek yağ diyetine rağmen kanser ve koroner kalp hastalıklarına düşük oranlarda yakalanmalarını, plazma lipid, lipoprotein ve kolesterol düzeylerindeki anlamlı farklılıkları, diyetlerinde temel eleman olarak fok, balina ve mors balıkları gibi yüksek oranda ansatüre yağ asidlerini, spesifik olarak

uzun zincirli ω -3 serisi yağ asidlerini tüketmelerine bağlanmışlardır (1-5). Kolesterolün aterosklerozdaki rolü bilindiğinden, balık yağının plazma lipid düzeyleri üzerindeki etkilerini konu alan birçok araştırmaya kapı açmıştır. Siess ve arkadaşları, bir haftalık 500-800 g/gün uskumru diyeti yani 7-11 g/gün eikozapentaenoik asid (EPA) içeren diyet ve

simultane doymuş yağ asidlerinin olmadığı bir diyet çalışmasında, Eskimolarda gözlenen aynı biyokimyasal etkileri bildirmiştir (6). Bu ve diğer diyetle bağlı ve toplumsal diyet alışkanlıklarının incelendiği çalışmalar, balık yağının biyolojik ve potansiyel aktiviteleri üzerine olan araştırmaları tetiklemiştir.

Balık yağından zengin beslenme sonucunda tüm hücre membranlarında ω -3 yağ asidlerinin, ω -6 yağ asidlerinin yerini alarak prostaglandin metabolizmasını modüle ettikleri, yüksek dozları ile trigliserit (Tg) ve kolesterolü düşürdükleri, antitrombotik ve antiinflamatuvar etkilere sahip oldukları açıklanmıştır (7). Bugün ω -3 yağ asidlerinin büyüme ve gelişme için esansiyel olduğunu, koroner kalp hastalıkları (KKH), hipertansiyon, artrit, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ve kanserden korunmada önemli rol oynadıklarını biliyoruz (8).

Balık yağları metil grubu ucundan itibaren ilk olarak 3.C 'da bir çifti bağı olan ω -3 veya n-3 yağ asidlerini içerirler ve bu çoklu doymamış yağ asidleri (PUFA), oksidasyona, doymuş yağ asidlerine göre daha duyarlıdır; yavaşça ve kendiliğinden okside olurlar (acılaşma=ransidifikasyon). Bir yağın doymamış yağ asidi içeriği onun erime noktasını dolayısıyla akışkanlığını tayin ettiğinden, diyetteki PUFA miktarının, doymuş yağ asidlerine göre yüksek miktarda bulunması, diyet yolu ile hücre membranları ve plazma kolesterol konsantrasyonunu düşürmede ana faktördür ve KKH' nı önlemede yararlı kabul edilir (9). EPA ve dokozahekzaenoik asid (DHA) balık yağında özellikle yağlı balıklarda

bulunurlar; balık karaciğer yağı ise gerek EPA ve DHA gerekse, içerdiği A ve D vitamini açısından da çok zengindir. Deniz hayvanları, bazı toprak bitkileri (eğreltiotları ve bazı yosunlar) ve geviş getirmeyen otobur ay hayvanları da bu yağ asidlerince çok zengindir. Bazı balık çeşitlerinin ω -3 yağ asidleri içeriği Tablo I'de görülmektedir (10). En yüksek konsantrasyon ringa balığı, somon ve tuna balığında bulunmaktadır. Tablo II'de ise ticari balık yağı ürünleri (kapsül şekilleri) gösterilmiştir (10). Balık yağı kapsülleri içerdiği doymuş ve PUFA, kolesterol, tokoferoller ve retinol esterleri bakımından kontrollü bir şekilde sınıflandırılarak üretilmektedir. Preparatların EPA, DHA, kolesterol, A ve E vitamini içerikleri (antioksidan olarak), ürün ismine göre değişmekle birlikte, her kapsül içeriğinin % 30-50'si (%W) belirli oranlarda EPA ve DHA içermektedir. EPA miktarı, %18-30(%W) iken, DHA miktarı, %12-20(%W) arasında değişmektedir. Balık yağı kapsüllerinin 1 gramı başına düşen kolesterol miktarı 0 -12 mg/g, A vitamini içeriği 66-10000 IU/g, E vitamini içeriği ise 0-0,6 mg/g arasında sınırlanmıştır. Kapsül başına düşen fiyat ise, SuperEpa için 0,09\$ iken, ProMega için 0,28\$ a kadar değişebilmektedir (11).

Tablo I: Bazı Balık Çeşitlerinin 224 gr'ında Bulunan ω -3 Yağ Asidleri Miktarı

Balık Çeşidi	ω -3 Yağ Asidleri Miktarı,mg
Ringa Balığı(Herring)	3200
Somon Balığı(Salmon)	2400
Mavi Balık	2400
Tuna Balığı	1000
Morina Balığı	600
Karides	600
Dil Balığı	400
Kılıç Balığı	400

Tablo II: Bazı Balık Yağ Ürünleri

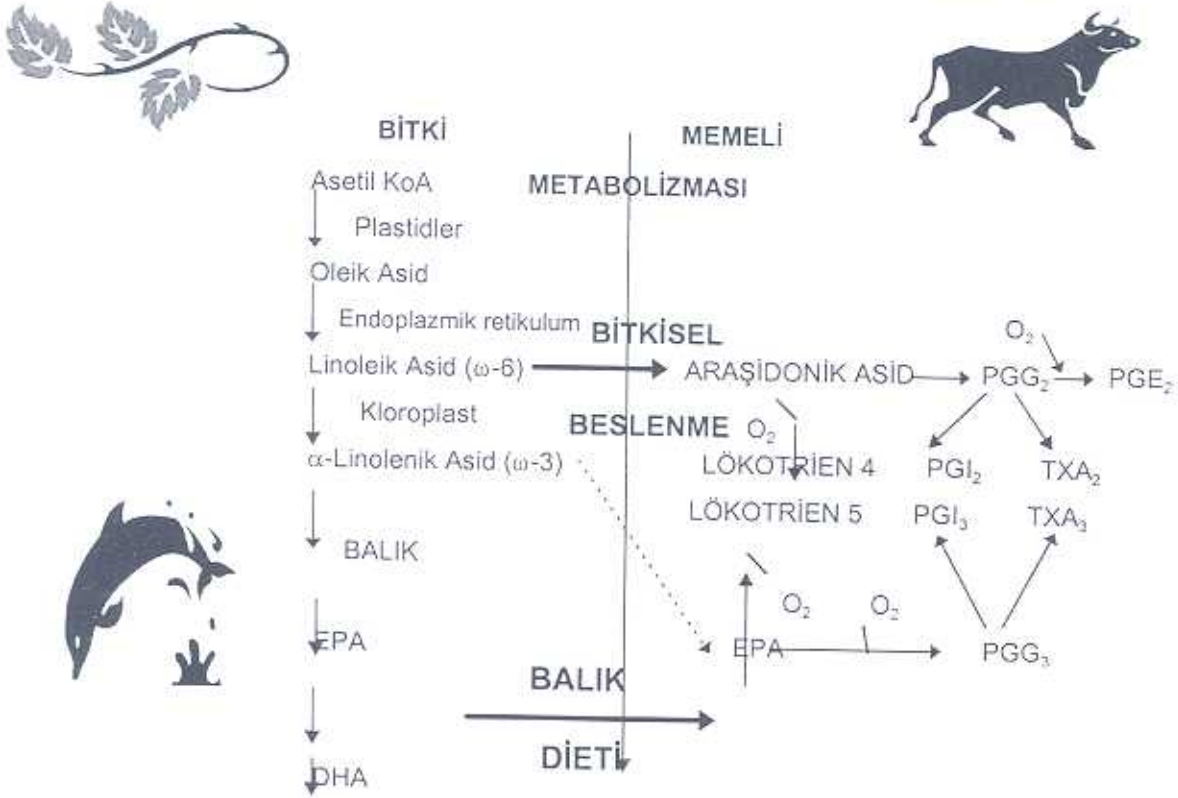
Ürün Adı	Kapsül Miktarı,mg	EPA, DHA İçeriği,mg
MaxEPA (Scherer, Dallas)	1000	186mg EPA 158mg DHA
Super MaxEPA (Twinlabs,ronkonkona)	1200	225mg EPA 150mg DHA
Promega(Parke-Davis, Morris Plains, NJ)	1000	350mg EPA 150mg DHA
Proto-chole(Squibb, new Brunswick, NJ)	1000	180mg EPA 120mg DHA

1.ω - 3 Yağ Asidlerinin Sentez Yolları ve Eikosanoid Metabolizması Üzerine Etkileri

Bitkisel yağlarda linolenik asid (LNA) bol, EPA ise sınırlı bulunur. LNA diyetle alınır ve sonra EPA ve DHA sentezine yol açar. İnsanlar ve hayvanlar aslan, kedi gibi kedigiller dışındaki canlılar, linoleik asidi (LA) araşidonik aside (AA) ve LNA'ı EPA ve DHA'e çevirebilirler. ω-3 ve ω-6 ansatüre yağ asidleri arasında desatürasyon enzimleri için bir yarış söz konusudur. Δ⁴ ve Δ⁶ desatürazlar ω - 3 yağ asidlerini, ω-6 yağ asidlerine tercih ederler. ω -3 yağ asidleri vücut tarafından veya diğer yağ asidlerinden sentezlenemedikleri için esansiyel olarak tanımlanırlar. Diyete bu yağ asidlerinin ilavesi veya yerine konması AA sentezini bozar ve dolaşan çeşitli lipoproteinlerin düzeyini etkiler (12).

Eikosanoidlerin oluşumu endoplazmik retikulumda ve üç aşamadır. Hormonal veya diğer stimullara cevap olarak birçok memeli hücrelerinde membran fosfolipidleri spesifik bir fosfolipaz ile (PLA₂) harekete geçerek AA oluşumuna neden olurlar. AA(20:4; Δ5,8,11,14), eikosanoidler başlığı altında toplanan, prostaglandinler (PG), tromboksanlar (TX) ve lökotrienlerden (LT) oluşan bu üç sınıfın

orijini dir. Eikosanoidler vertebralı hayvanların çeşitli dokularında son derece güçlü hormon benzeri aktivite gösteren sinyal moleküllerdir. Çok küçük konsantrasyonlarda etkilidirler. Örneğin; PG'ler 1 ng/ml konsantrasyonda düz kasları kasıcı etki gösterirler. Onları oluşturan dokulara yakın yerlerde aktivite gösterdikleri için hormon değildirler, kısa mesafeli haberci molekül olarak davranırlar. LA ω-6 yağ asidlerinin prekürsörüdür ve bitkisel yağdaki belli başlı PUFA (mısırözü ve yalancı safran yağı) iken LNA ω-3 yağ asidlerinin prekürsörüdür ve özellikle yeşil yapraklı bitkilerde boldur (13). İnsanlar dahil memelilerde serebral korteks, retina ve sperm hücreleri DHA'ca zengindir. DHA beyin yapısal lipidlerin en önemli komponentidir. Sadece diyetten alınan EPA ve LNA'den türetilir. Esasen DHA, PG sentezi için çıkmaz bir yoldur, LT'ler üzerine ise çok küçük etkilere sahiptir ve EPA'ya geri dönüşümü için bir doku rezervuarı olarak görev yapar (14). Şekil 1' de ω-3 ve ω-6 poliansatüre yağ asidlerinin orijinleri, ve eikosanoidlerin biosentezleri gösterilmiştir (12). EPA 'dan zengin bir diyet, hücre membranı fosfolipidlerindeki 2-açıl pozisyonu için AA ile yarışmaya girerek, AA'nın hücre fosfolipidlerindeki ve plazmadaki düzeyini azaltır. EPA, PG₃ serisi sentezine girerek, PG₁ ve TXA₃ sentezini artırır. Ayrıca hücre membranları yapısına EPA'nın girmesiyle oluşan başlıca LTB₃ serisidir. Halbuki bitkisel beslenme ile alınan ω-6 yağ asidleri ve AA'dan oluşan PG₂ ve LT₄ serisidir (15).



Şekil 1. ω -3 ve ω -6 poliansatüre yağ asidlerinin orijinleri. Araşidonik asid ve eikozapentaenoik asidden eikosanoitlerin biosentezleri. EPA: Eikozopentaenoik asid ve DHA: Dokozaheksaenoik asid

1.1. Balık Yağından Zengin Beslenmenin Eikosanoit Metabolizması Üzerindeki

Sonuçları: Tüm hücre membranları yapısındaki ω -6 yağ asitleri yerini, EPA ve DHA ile değiştirmektedirler. Bunun sonucunda:

1. PGE₂ metabolitleri yapımı azalır.
2. TXA₂ de azalma (güçlü trombosit agregatörü ve vazokonstriktör).
3. LTB₄ oluşumunda azalma (inflamasyon, lökosit kemotaksis ve adezyonunda güçlü bir indükleyicidir).
4. TXA₃ de artma (zayıf trombosit agregatörü ve zayıf vazokonstriktör).
5. PGI₃ ve PGI₂de artma, total prostasiklinde

artmaya neden olur (PGI₂ ve PGI₃ aktif vazodilatatör ve trombosit agregasyonu inhibitörüdürler).

6. LTB₅ de artma (zayıf kemotaktik ve zayıf inflamatuvar ajandirlar) meydana gelmektedir (15).

2. Balık Yağı Doz Cevabı ve Eikosanoit Metabolizmasıyla İlişkili Önemli Etkileri

Tablo III'de en az iki hafta balık yağı kullanımında çeşitli biyolojik etkilere ulaşılabilmesi için gereken dozlar gösterilmiştir (13). Bu etkiler lökosit, trombosit, vasküler doku hücre membranlarındaki yağ asid kompozisyonu değişikliğine bağlıdır. Alınan kapsül sayısından

şikayet olsa da; yan etkiler hemen hemen hiç yoktur. Yüzeysel hematomlar, olası kanama diyatezine bağlı nadiren oluşabilir. Fakat kanamanın diğer şekilleri gözlenmemektedir. Zira, balık yağının potansiyel toksisite ve uzun dönem etkileri üzerine yapılan deneysel çalışmalarda major hemorajik semptomlar yoktur. Hatta aspirin + balık yağı beraber kullanımında da hemorajik yan etkiler oluşturmamıştır (16).

Tablo III: Diyete Bağlı ω -3 Yağ Asidlerinde Doza Bağlı Cevaplar

Etki	Doz,g/G	Etki Süresi, hafta
Trombosit agr.inh./ antitrombotik	2-4	2-4
Antiinflamatuvar	4	4
Lipid Düşürücü	4-24	1-4

2.1. Balık Yağı ve Trombositler: Balık yağı trombosit ve damar duvarı bağlantısının bir göstergesi olan kanama zamanı testini uzatır. Bu en az iki hafta ve 3,6 g/G balık yağı dozajı ile sağlanmış; ω - 3 yağ asidlerinin TX salınımının yanısıra, kollogen ve ADP'nin düşük dozlarıyla uyardığı trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Plazma-tromboglobulin ve trombosit faktör 4'de azalma, trombosit agregasyonunun azaldığını gösterir. Trombosit yarı ömrü uzamış ve trombosit sayısı düşmüştür (17). PGG₂ oluşumu ve dolayısıyla PGI₂ ve TXA₂ oluşumunu artırır. Bu oluşan maddeler fosfolipidlerin yapısından AA salıverilişini ve PGG₂ ve TXA₂ üretimini azaltır, kan viskozitesini düşürür ve eritrosit membran fluiditesini artırır. PGI₂ de PGI₁ gibi trombosit agregasyonunu engelleyen bir maddedir; ancak TXA₁, TXA₂ ile karşılaştırıldığında etkisi daha

azdır, bu nedenle aktivite dengesi trombosit agregasyonu inhibisyonu yönüne kayar.

Adeta artmış balık yağı diyetiyle trombositler inaktive edilmiş gibi görünmektedirler. Tüm bunlar kanama zamanının artmasına neden olmakla birlikte anjiyoplastiye giren ve balık yağı ile idame edilen hastalarda klinik kanama vakası bulunmamaktadır (18). Koroner arter cerrahisinde preoperatif olarak 28 gün boyunca günde 3 g EPA + 1,3 g DHA tedavisi uygulanmış, kanama zamanının aynı yaştaki ve balık yağı almayan kontrol grubuna göre artmasına karşın, perioperatif kanama vakası olmamıştır (18). Balık yağı alınımları ile kanda trombositleri agregatörü ve güçlü bir medyatör olan trombosit aktive edici faktör (PAF)'ün prekürsör formu olan lyso-PAF miktarının azaldığı bildirilmiştir (19).

2.2. Balık Yağı ve Lipidler: Balık yağının lipidler üzerine etkileri hastalığa ve doza bağlıdır. Temel etkinin TG ve çok düşük dansiteli lipoprotein- kolesterol (VLDL) düzeyinde düşme şeklinde olduğu bulunmuştur (20). Ancak VLDL, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL) ün prekürsörü olduğundan LDL düzeyindeki düşüş, balık yağı alan (6 hafta 10 g/G EPA veya 30 kapsül/G) ve Tg düzeyleri belirgin yüksek olan fenotip 2b ve 5 hiperlipidemilerde çok belirgindir ve bu kişilerde balık yağının çok güçlü bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (20,21).

İnsanlarda (22) ve izole sıçan hepatositlerinde (23) balık yağı ile hem hepatik Tg, hem de apolipoprotein B sentezinin supresyona

uğrattığı gösterilmiştir. Aynı zamanda VLDL'nin karaciğer veya periferik doku tarafından uzaklaştırılmasının ve feçeste safra çıkışının da arttığı bulunmuştur (24). LDL düzeyleri de balık yağından etkilenebilmektedir. Balık yağı alan kişilerde, kolesterolden zengin bir yemekten sonra LDL sentezinde bir azalma kaydedilmektedir (25). ω -6 ile ω -3 yağ asidlerinin hipokolesteremik etkileri karşılaştırıldığında, ω -3 yağ asidlerinin grama gram temelinde Tg ve kolesterol düşürücü etkisinin daha fazla olduğu; ancak daha doymamış olmaları, Tg düşürmede olmasa da, LDL'de farklılığa yol açmaktadır (26). Hem VLDL, hem de LDL'nin balık yağı verilmesinden sonra daha az ve daha yoğun olduğu bulunmuş; transisyon ısısında düşüşle birlikte lipoprotein (LP)'lerde boyutun küçülmesi ve yoğunluğun artışı, balık yağı ile beslenen insan olmayan primatlarda da görülmüştür (27). Böyle koşulların LP partiküllerinin aterogenitesini azalttığı düşünülmektedir (28). Ayrıca, balık yağı tüketimi yüksek dansiteli lipoprotein- kolesterol (HDL) resptörlerini ve HDL turnoverini arttırdığından, bu koşullarda değişmeden kalan veya artış gösteren HDL düzeyleri önemli olmamaktadır (29).

İnsandaki ω -3 yağ asidlerinin daha birçok etkisi antiateromatöz olabilir (29,30). Birincisi, eritrosit deformabilitesini artırarak, kan viskozitesini azaltmaları ve bu daralmış damarların suladığı dokuların oksijenle beslenmesini artırmalarıdır. İkincisi, doku plazminojen aktivatörü düzeyini arttırıp, inhibitörlerini azaltarak endojen fibrinolitik aktiviteyi arttırmalarıdır. Üçüncüsü,

arteryel kan basıncında orta derecede düşüş sağlamalarıdır. Dördüncüsü, katekolamin ve anjiotensine vazospastik yanıtı azaltmalarıdır. Beşinci olarak, koroner arterlerin bradikinin, serotonin, adenosindifosfat ve trombine yanıt olarak endotel-bağımlı gevşemesini arttırmalar (31). Altıncı olarak, 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 de olabilmektedir. ω -3 yağ asidleri, trombüs oluşumunu ve sonuçta agregasyon yapan trombosit sayısını ve salınan trombosit-kökenli büyüme faktörü miktarını azaltmakta ve böylece intimal hiperplaziyi ve köpük hücrelerinin oluşumunu azaltmaktadır. LTB₄ düzeyindeki azalma, endotel hasar bölgesinde yangıyı azaltacaktır. Balık yağının LDL düzeyini düşürdüğü veya lipoproteinin fiziksel durumunu değiştirdiği kişilerde intimada biriken makrofaj veya düz kaslarca içe alınacak olan kolesterol de azalmış olacaktır (32). Trombüs oluşumunun azalması ve plazmanın fibrinolitik aktivitesinin artması da ateromun büyümesini ve damarın tıkanmasını önleyecektir. Aspirin ve dipridamol yalnızca trombositlerce tromboksan oluşumunu inhibe ettiği için KAH önlediği gözönüne alınarak, ateroskleroz gelişiminin daha birçok aşamasında etkili ω -3 yağ asidleri, aspirin ve dipridamol ile birlikte anjiyoplasti öncesi ve sonrası tedavide kullanılarak erken restenoz hızını azalttığı bildirilmiştir (33,34).

2.3. Balık Yağı ve İnflamasyon: Balık yağı, LT sentezi son ürünlerini değiştirerek sellüler

inflamatuar cevabı değiştirebilir (35). EPA alınımı arttığı zaman LTB_4 denilen hasarlı dokuya granülositleri çeken ve onların vasküler endotele tutunmasını sağlayan madde yerine, LTB_5 sentez edecektir. Tersine, LTB_5 sadece zayıf kemotaktik bir ajandır ve bu nedenle granülosit göçü ve aktivasyonu bozulur. Myokard infarktüsündeki postoklüzyon veya reperfüzyondaki inflamatuvar cevap iskemik hasarı alevlendirebilir; bu nedenle infarktüs tedavisinden önce ω -3 yağ asitleri kullanımı modifikasyonu uygun bulunmuştur (36). Balık yağı ile üretiminin çok açık bir şekilde azaldığı kanıtlanan LTB_4 'ün ülseratif kolit oluşumunda da önemli mediatör olduğu, mukozada ve nötrofillerde miktarının arttığı belirlenmiştir (37). 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 (37,38).

3. Adjuvan Terapi Olarak Balık Yağı:

Propranolol ile potansiyasyonu ve siklosporin ile birlikte kullanımı ilaç dozunu ve toksisitesini azaltmaktadır (39). Organ transplantasyonlarında ve psoriasis'de çok yaygın olarak kullanılan siklosporinin renal fonksiyonlara olan etkilerini ve tromboksan oluşumunu artırıcı etkilerini balık yağı kullanımı (3,6 g EPA + 2,4 g DHA / Gün) düşürmüştür (40). Düşük doz 1,5 g/Gün kullanımına bağlı renal transplantlı kişide

beklenen kan basıncı artımına yol açmamış ve oluşan TXA_2 de anlamlı bir düşmeye neden olmuştur. Balık yağı renal vasküler dirençte anlamlı azalmaya, GFR'de artmaya, kan basıncında azalmaya neden olmuş ilaç toksisitesini azaltmış ve hastalığın hemodinamiğini düzeltmiştir (39).

4. *Büyüme ve Gelişmedeki Roller:* Esansiyel olmaları nedeniyle her yaşta yaşam için vazgeçilmez roller üstlenirler ve özellikle hamilelere 1. ve 2. trimesterde ve laktasyon boyunca ω -3 yağ asitleri takviyesi yapılmalıdır (8). İnsan sütünde de ω -3 yağ asitleri vardır ve infant formülalarında da olması önerilmektedir (31). Anne sütüyle beslenen infantlarda eritrosit EPA ve DHA içeriği şişe sütüyle beslenenlere göre daha yüksektir. Miyadında doğan ve anne sütüyle beslenen infantlarda eritrosit fosfolipidlerinde DHA içeriği yaklaşık iki katı kadardır; bu yüzden bu bebeklerde DHA içermeyen linolenik asid içeren formüller kullanılır. Çünkü son trimester boyunca bebekte DHA birikimi olur. ω -3 yağ asitleri perinatal dönemde fotoreseptör membran biyogenezisi ve sinaptogenezisi dokuların normal fonksiyonu, iskemi ve konvülsiyon gibi nervöz sistem hasarına karşı cevap olarak ve aynı zamanda retinal stimülasyon boyunca membran fosfolipidlerinden DHA salınımı gereklidir (14). Tüm organların yağ asidi profilleri, gelişimi boyunca değişime uğramaktadır. ω -6 ve ω -3 yağ asidi oranları anne sütüne oranla dengesiz olan formüller santral sinir sistemi gelişiminde PUFA kompozisyonuna zarar verir. ω -3 yağ asidlerinin eksikliği yeterli beslenmeyen

çocuklarda ve hemşire gözetimi altında ω -3 yağ asidlerinden fakir gastrik tüple beslenen yaşlı hastalarda bildirilmiştir (41,42).

ω -3 yağ asidleri bakımından ideal bir beslenme, kolesterolsüz EPA ve DHA'den zengin ve küçük miktarlarda A ve D vitamini içermelidir. E vitamini ise diyete PUFA'nın oksidasyonunu önlemek için mutlaka eklenmelidir. Bugün Amerika'da kişi başına optimal LNA alınımı 800...1100 mg/Gün, ω -3 yağ asidleri alınımı ise 300...400mg/Gün'dür. Bu miktarların ideal olarak 2 katı daha yüksek olması gerektiği, kişi başına minimum olarak 50 mg/Gün EPA ve 80 mg/Gün DHA alınması gerektiği bildirilmiştir (15). Kişi başına düşen balık tüketiminin 5,9 kg/yıl olduğu ve bunun kişi başına haftada 1

balık öğünü anlamına geldiği; bu miktarın haftada 3'e çıkarılması gerektiği vurgulanmıştır. Günlük ω -3 yağ asidleri gereksinmesi, total enerjinin % 0,5 'i olmalı; ayrıca total yağ alınımı, total kalorisinin % 30'unu geçmemeli ve bunun da % 10 doymuş, % 10 monoansature ve % 10 poliansature olması ve bunların da eşit miktarlarda ω -3 ve ω -6 yağ asidleri içermesi gerektiği bildirilmektedir (8).

Batı toplum tipi beslenme hakim oldukça ω -6 tipi yağ asidi alınımı artmış, ω -3 yağ asidi alınımı ise düşmüştür. ω -6 ve ω -3 yağ asidleri alım oranının ideal olarak 1/1 olması gerekmektedir, fakat bu oranın batılı toplumda, 10/1 hatta 20/1 - 25 / 1 olduğu tahmin edilmektedir (43).

KAYNAKLAR

1. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenland West-cost Eskimos. Acta Med Scand 1972;192: 85-94.
2. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. Am J Clin Nutr 1975; 28: 958-966.
3. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of the food consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand 1976; 200: 69-73.
4. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen, E. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis, Lancet 1978; 2:117-119.
5. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. Lancet 1979; 2:433-435.
6. Siess W, Scherer B, Bohling B, et al. Polyunsaturated fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackarel diet. Lancet 1980; 1: 441-444.
7. Nordoy A, Goodnight S. Dietary lipids and thrombosis. Arteriosclerosis 1990; 10: 149-163.
8. Linscheer WG, Vergroesen AJ: Lipids; In Shils Me, Olson JA, Shike M, editors: Modern nutrition in health and disease, ed 8, Philadelphia. Lea & Febiger, 1993; 254-275.
9. Goto Y, Tamachi H, Moriguchi EH. Eikosapentaenoic acid and atherosclerosis. Prostaglandins Leukotrienes and Essential fatty acids. 1993; 48: 337-342.
10. Gorlin R. The Biological action and potential clinical significance of dietary ω -3 fatty acids. Arch Intern Med 1988; 148: 2043-2048.
11. Chee KM, Gong JX, Rees DMG, Meydani M, Ausman L, Johnson J et al. Fatty acid content of marine oil capsules. Lipids 1990; 25:523-528.
12. Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow

- SM. Health effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:1-592.
13. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:438-463.
14. Rapoport SI. Docosahexaenoate turnover in brain phospholipids. *J Neurochem* 1995;65:1903-1905.
15. Sanders TAB. Influence of ω -3 fatty acids on blood lipids. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM. Health effects of ω 3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 358-366.
16. Landymore RW, Mac Aulay M, Sheridan B. Comparison of cod liver oil and aspirin-dipiridamol for the prevention of intimal hyperplasia in autologous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:54-57.
17. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long term effects of dietary marine n-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76:1626-1631.
18. Singer P, Berger I, Lück K, Taube C, Naumann E, Gödicke W. Long term effect of mackerel diet on blood pressure, serum lipids, and tromboxane formation in patients with mild essential hypertension. *Atherosclerosis* 1986; 62: 259-265.
19. 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.
20. Philipson PE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312:1210-1216.
21. Zucker ML, Bilyeu 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.
22. Harris WS, Connor WE, Inkeles SB, Illingworth DR. Dietary n-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33:1016-1019.
23. Wong S, Reardon M, Nestel P. Reduced triglycerides formation from long chain polyenoic fatty acids in rat hepatocytes. *Metabolism* 1985;34:900-905.
24. Balasubramaniam S, Simons LA, Chang S, Hickie JB. Reduction in plasma cholesterol and increase in biliary cholesterol by a diet rich in w-3 fatty acids in the rat. *J Lipid Res* 1985; 26:684-689.
25. Grundy SM. Role of low density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. *Clin Chem* 1995; 41: 139-146.
26. Parks Js, Bullock BC. Effect of fish oil versus lard diets on the chemical and physical properties of low density lipoproteins of nonhuman primates. *J Lipid Res* 1987; 28: 173-182.
27. Roheim Ps, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995;41: 147-152.
28. Naito HK. Atherogenesis: Current topics on etiology and risk factors. *atherosclerosis. Clin Chem* 1995;41: 132-133.
29. Wissler RW. Theories and new horizons in the pathogenesis of atherosclerosis and the mechanisms of clinical effects. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1281-1291.
30. Strong JP. Natural history and risk factors for early human atherogenesis. *Clin Chem* 1995;41: 138-143.
31. Schmidt EB, Klausen SD, Lervang HH, Faergeman O, Dyerberg J. Health effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:529.

32. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Rad Biol Med* 1996; 20: 707-727.
33. 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.
34. 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.
35. Robinson DR, Khoell CT, Urakaze M. Suppression of autoimmune disease by omega-3 fatty acids. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 287-291.
36. Leaf A. Cardiovascular effects of fish oils. Beyond the platelet. *Circulation* 1990; 82: 624-628.
37. Stenson WF, Cort D, Beeken W, Rodgers J, Burakoff R. Trial of fish oil supplemented diet in ulcerative colitis. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 533.
38. Kremer JM. Clinical studies of n-3 fatty acid supplementation in patients who have rheumatoid arthritis. *Rom Dis Clin North Am* 199; 17: 391-402.
39. Allen BR. Fish oil in combination with other therapies in the treatment of psoriasis. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 425-435.
40. Mc Carthy G. Fish oil and psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 824.
41. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linoleic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1987; 35: 617-623.
42. Bjerve KS, Mostad IL, Thoresen L. Alpha-linoleic acid deficiency in patients on long-term gastric tube feeding: estimation of linoleic acid and long-chain unsaturated n-3 fatty acid requirement in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 66-77.
43. Kaplan LA, Pescé AJ. *Clinical Chemistry*. 3th edition. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1996; 736-745.