



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HİPERLİPİDEMİ HASTALARINDA
OMEGA-3'ÜN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

GİZEM KOCAMANOĞLU ERTEM

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇAĞLAR MACİT

İSTANBUL-2018



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HİPERLİPİDEMİ HASTALARINDA
OMEGA-3'ÜN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

GİZEM KOCAMANOĞLU ERTEM

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇAĞLAR MACİT

İSTANBUL-2018

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Gizem KOCAMANOĞLU ERTEM
Tez Başlığı : Hiperlipidemi Hastalarında Omega-3'ün Etkisinin
Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Kampüsü
Sınav Tarihi : 06.11.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Çağlar MACİT

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr.Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi




Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07./11./2018. tarih ve ...2018.../43.... - 01... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gizem Erten
(Kocamanoplu)


TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden, yardımını, bilgisini, desteğini ve zamanını esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağlar MACİT' e,

Yüksek lisansım sırasında bütün bilgileriyle ve tecrübeleriyle eğitimimde emeği geçen Sayın Prof. Dr. Barkın BERK hocama ve diğer bütün hocalarıma,

Çalışmam sırasında bana yardımıyla destek veren Sayın Öğr. Gör. Ecz. Neda TANER Hanım' a,

Tüm eğitim hayatım süresince olduğu gibi yüksek lisansım sırasında da bana her türlü desteği sağlayan ve hep yanımda olan sevgili babam Sayın Sacit KOCAMANOĞLU' na,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
1-ÖZET	1
2-ABSTRACT	2
3-GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4-GENEL BİLGİLER	5
4.1. Hiperlipidemi.....	5
4.1.1. Hiperlipidemi komplikasyonları	8
4.1.2. Hiperlipidemi nedenleri	9
4.1.2. Hiperlipidemi belirtileri	10
4.1.3. Hiperlipidemi patofizyolojisi	10
4.1.4. Hiperlipidemi tanısı	14
4.1.5. Hiperlipidemi önlenmesi.....	14
4.1.6. Hiperlipidemi tedavisi.....	15
4.1.6.1 Terapötik yaşam tarzı değişikliği	15
4.1.6.2İlaç tedavisi	15
4.1.6.3Farmakolojik tedavi.....	16
4.1.6.4Ayurveda tedavisi.....	16
4.1.6.5Diğer tedaviler	17
4.2. Kolesterol	17
4.3. Trigliseridler (Triaçilgliseroller)	19
4.4. Lipoproteinler	20
4.4.1. Şilomikron	21
4.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL).....	21
4.4.3. IDL.....	22

4.4.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)	22
4.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL).....	22
4.4.6. Lipoprotein (a)	23
4.5. Esansiyel Yağ Asitleri	23
4.5.1. Omega-3.....	26
4.5.2. Omega-3 metabolizması	26
4.5.3. Omega-3 Yağ Asitlerinin Diyet Kaynakları	29
4.5.4. Omega-3 ve Hastalıklar	30
5-METOT VE MATERYAL	35
6-BULGULAR.....	37
7-TARTIŞMA	44
8-SONUÇ.....	48
9-KAYNAKLAR	49
10-ETİK KURUL ONAYI.....	63
11-ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABCA1:ATP-bağlayıcı kaset proteini Al
- AHA: Amerikan Kalp Derneği
- ALA: a-linolenik asit
- AP-1: Transkripsiyon faktörü aktivatör protein 1
- ARA: Arakidonik asidin
- ATP: Yetişkin Tedavi Paneli
- CALA: Konjuge linolenik asidin
- CETP: Kolesterol ester transfer proteini
- CLA: Konjuge linoleik asit
- CM: Şilomikronlar
- DHA: Dokosaheksaenoik asit
- EPA: Eikosapentaenoik asit
- FFA: Serbest yağ asitleri
- HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
- HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
- IDL: Orta yoğunluklu lipoproteinler
- IDL-C: Orta yoğunluklu lipoprotein kolesterol
- KAH: Koroner arter hastalığı
- KKH: Koroner kalp hastalığı
- LA: Linoleik asit
- LCAT: Lesitin-kolesterol açıltransferaz
- LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
- LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
- LD VLDL: Düşük dansitelidüşük yoğunluklu lipoprotein
- LPL: Lipoprotein lipaz
- LRP: LDL reseptör benzeri protein

MI: Miyokard İnfarktüsü
MTP: Mikrozomal trigliserit transfer protein
NECP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü
PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi
TC: Toplam plazma kolesterol düzeyleri
TG: Trigliseridler
TLC: Terapötik yaşam tarzı
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler
WHO: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Eksojen transport.....	11
Şekil 4.2. Karaciğerden endojen transport.....	12
Şekil 4.3. Lipitlerin dokulardan karaciğere endojen transportu.....	13
Şekil 4.4. Kolesterolün kimyasal yapısı.....	18
Şekil 4.5. Trigliseritin yapısı.....	20
Şekil 4.6. Esansiyel yağ asitlerinin sentezi.....	25
Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği.....	37
Şekil 6.2. Hastaların yaş dağılımı grafiği.....	37
Şekil 6.3. Serum LDL, HDL ve Trigliserit seviyeleri.....	38
Şekil 6.4. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanılmadan önce ölçülen LDL değer dağılımları.....	39
Şekil 6.5. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanımı sonrası ölçülen LDL değer dağılımları.....	39
Şekil 6.6. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanım öncesi ve sonrası ölçülen LDL değer farkının dağılımları.....	40
Şekil 6.7. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanılmadan önce ölçülen HDL değer dağılımları.....	40
Şekil 6.8. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanımı sonrası ölçülen HDL değer dağılımları.....	41
Şekil 6.9. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanım öncesi ve sonrası ölçülen HDL değer farkının dağılımları.....	41
Şekil 6.10. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanılmadan önce ölçülen TG değer dağılımları.....	42

Şekil 6.11. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanımı sonrası ölçülen TG değer dağılımları.....42

Şekil 6.12. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanım öncesi ve sonrası ölçülen TG değer farkının dağılımları.....43



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Hiperlipidemi için Fredrickson sınıflandırması.....	6
Tablo 4.2. Primer hiperlipideminin yaygın formları.....	7
Tablo 4.3. Sekonder hiperlipideminin yaygın formları.....	8
Tablo 4.4. Lipit profili için normal seviyeler.....	14
Tablo 6.1. Serum LDL, HDL ve Trigliserit seviyeleri.....	38



1- ÖZET

HİPERLİPİDEMİ HASTALARINDA OMEGA-3'ÜN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hiperlipidemi, kandaki yükselmiş lipit seviyesinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperlipidemi, aterosklerozun ve koroner kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve pankreatit gibi ateroskleroz ile ilgili durumların başlıca nedenidir. Bu çalışmada besin takviyesi olarak Omega-3'ün hiperlipidemi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 40 yaş üstü 52 hiperlipidemik hasta alınmıştır. Hastaların % 54' ünü erkekler % 46' sını kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların çalışma süresince yaşam şekilleri ve beslenme düzenlerinde hiçbir değişiklik yapmamaları istenmiştir. Çalışmada 1200mg (780mg Balık yağı+ 252mg DHA + 384mg EPA) lık Omega-3 besin takviyesi kullanılmıştır. Omega-3 takviyesi 3 ay boyunca kullanılmıştır. Omega-3 takviyesi öncesi ve sonrasında hastalardan alınan serum örneklerinde HDL, LDL ve Trigliserit seviyeleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda LDL (%2) ve Trigliserit (%26) seviyelerinde anlamlı düşüşler tespit edilmiştir. HDL seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Omega -3 yağ asidinin hiperlipidemi üzerinde tedavi edici özelliği olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: HDL,Hiperlipidemi, LDL, Omega-3, Trigliserit

2-ABSTRACT

THE EFFECT OF OMEGA-3 IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA

Hyperlipidemia occurs as a consequence of an high lipid level. Hyperlipidemia is a major cause of atherosclerosis and conditions related to atherosclerosis such as coronary heart disease, ischemic cerebrovascular disease, peripheral vascular disease and pancreatitis. In this study, the effect of Omega-3 on hyperlipidemia was evaluated. The study registered 52 hyperlipidemic patients over 40 years of age. % 54 of patients are male and % 46 of patients are female. Patients were asked not to make any changes in their lifestyle and diet during the study period. In this study, 1200mg (780mg Fish oil + 252mg DHA + 384mg EPA) Omega-3 nutritional supplement was used. Omega-3 readministration was used for 3 months. HDL, LDL and triglyceride levels were measured in serum samples taken before and after omega-3 supplementation. As a result, major reduction was seen in triglyceride (26%) level while minor reduction was seen in LDL (2%) level. There was no important difference in HDL level. It is concluded that omega-3 fatty acid has a therapeutic property in hyperlipidemia.

Key words: HDL, Hyperlipidemia, LDL, Omega-3, Triglyceride

3-GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperlipidemi, kandaki herhangi bir veya tüm lipit profili veya lipoproteinlerin yükselmesi ile karakterize bir tıbbi durumdur. Hiperkolesterolemi/hiperlipoproteinemi olarak da adlandırılır (1). İnsan vücudu, çeşitli organ ve organ sisteminin homeostazını korumak için karmaşık bir makinedir. Lipitler kan dolaşımındaki yağlardır ve genellikle kolesterol ve trigliseritlere bölünürler. Kolesterol kan dolaşımında bulunur ve hücrelerin yapı ve işlevine katılır.

Trigliseridler (TG) hemen kullanılan ya da yağ hücrelerinde depolanan enerji olarak görülür. TG karaciğerde besinlerden veya bağırsaktan emilerek üretilir (2). 19. yüzyılda Virchow, aterosklerotik lezyondaki kolesterol kristallerini tanımlayarak endotelial hücre hasarının aterogenezi başlattığını belirtmiştir (3).

Endotelyumun, plazma proteinlerinin geçişi için bir bariyer sağlayarak arteriyel düz kas hücrelerinin davranışını normal olarak etkilemekte olduğu ve hemodinamik veya endotelin yaralanmasına neden olan diğer etkenlerin ana etkisini azalttığı öne sürülmüştür. Arterler normalde içeride pürüzsüz ve engelsizdir, ancak lipit seviyesinin artması durumunda, arter duvarlarının içinde plak denilen yapışkan bir madde oluşur. Bu, kan akımının azalmasına ve damarların daralmasına yol açar. İnsanda aterosklerozdan yüksek plazma kolesterol ve LDL düzeylerinin sorumlu olduğu kanıtlanmıştır ve epidemiyolojik veriler HDL'nin plazma düzeylerinin koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu tıbbi durum veya problem primer hiperlipidemi ve sekonder hiperlipidemi olmak üzere iki tipe ayrılır.

Hiperlipidemisinin tedavisinin amacı LDL kolesterol düzeylerinin azaltılması ve terapötik yaşam tarzı değişikliğinin ve uygun ilaç tedavisinin yetişkinler ve çocuklara uygun bir şekilde uygulanmasıdır. Temel olarak tedavi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan terapi olarak iki yaklaşımı içerir. Farmakolojik tedavi, esas olarak ilaçların kullanımını içerir. Majör ilaç hiperlipidemisinin tedavisinde statin olarak bilinir. Farmakolojik olmayan tedavinin amaçları, toplam yağ, doymuş yağ asitlerinin (yani, doymuş yağ) ve kolesterolün alımını tedricen azaltmak ve arzu edilen bir vücut ağırlığına ulaşmaktır (1).

Omega-3 yağ asitleri, biyolojik işlevlere sahip uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleridir, çünkü bunlar prostaglandinler ve lökotrienler gibi vücutta birçok aktif maddeye dönüştürülür ve birçok metabolik olayda yer alır.

Omega -3 yağ asitleri oksidan stresini azaltır ve inflamatuvar olayların gelişiminde önemlidir. Vücuttaki pro-inflamatuvar bileşiklerin üretimini bastırarak, artrit, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, otoimmün bozukluklar ve yaşlanma gibi inflamatuvar durumları etkiler. Serum lipitlerini geliştirir ve kardiyovasküler koruma sağlar. Kan basıncı, pıhtılaşma, bağışıklık tepkisi, insülin direnci ve trigliserit seviyeleri, omega-3'lerden pozitif olarak etkilenir.

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (balık yağı), kolesterol, trigliseritler, LDL ve VLDL'yi azaltıp ve HDL kolesterolü yükseltebilmektedir. Balık yağı takviyesi, hipertrigliseridemi olan hastalarda faydalı olabilir, ancak tedavide rolü iyi tanımlanmamıştır. Özellikle yüksek dozlarda trombositopeni ve kanama bozuklukları gibi balık yağı takviyesi ile ilgili komplikasyonlar kaydedilmiştir (4).

Çalışmamızda da literatürden yola çıkılarak hiperlipidemi teşhisi konulan hastalarda Omega-3 yağ asidi içeren besin takviyesinin hastalık üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4-GENEL BİLGİLER

4.1. Hiperlipidemi

Antik dönemden beri hiperlipidemi hastalığı insanlığı etkilemiştir. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada koroner kalp hastalıklarının kan lipidleri, hiperlipidemi ve komplikasyonları ile pozitif korelasyonu güçlü bir şekilde ortaya konulmuştur (5). Hiperlipidemi geleneksel olarak plazmada kolesterol veya trigliserit taşıyan lipoproteinlerin konsantrasyonunun keyfi bir normal sınırı aştığı durumlar olarak tanımlanmaktadır (6). Bu lipoproteinler, aorttan kaynaklanan arterlerin interstisyel boşluğunda birikerek kalbe giden kan akışını kısıtlar. Bu fenomen ateroskleroz olarak bilinir. Daha yüksek lipoprotein birikimi, kalbe giden kan akışını tamamen bloke eder ve böylece kalp krizi olarak bilinen miyokard enfarktüsü (MI) meydana gelir.

Hiperlipideminin sınıflandırılması

Lipid tipi temelinde:

Hiperkolesterolemi-Bu kolesterol seviyesinde yükselir.

Hipertrigliseridemi-Yüksek seviyelerde trigliserit olarak tanımlanır.

Faktör ailesel (primer) hiperlipidemiye neden- Faktörlere neden olarak hiperlipidemi primer veya sekonder olarak tanımlanabilir (7). Fredrickson ailesine göre hiperlipidemi, elektroforez veya lipoproteinlerin ultrasentrifüjleme modeli temelinde beş tipte (Tablo 1) sınıflandırılmıştır (8).

- Tip I-Yüksek trigliserit seviyeleri ile yükseltilmiş kolesterol.
- Tip II – Normal trigliserit seviyeleri ile yüksek kolesterol.
- Tip III - Yükseltilmiş kolesterol ve trigliseritler.
- Tip IV - Yükseltilmiş trigliseritler, aterom ve ürik asit.
- Tip V-Yükseltilmiş trigliseritler.

Bu sınıflandırma daha sonra WHO tarafından kabul edildi. Bu yöntem, HDL'yi doğrudan hesaba katmaz ve ayrıca bu koşulların bir kısmından kısmen sorumlu olabilecek farklı genler arasında ayırım yapmaz. Popüler bir sınıflandırma sistemi olarak birçok kişi tarafından kabul ediliyor (9).

Tablo 4.1. Hiperlipidemi için Fredrickson sınıflandırması

Hyperlipo-Proteinemi	Sinonim	Kusur	Artan lipoprotein	Belirtiler	Tedavi
Tip I	Ailesel hiperchylomicronemia Ailesel apoprotein CII eksikliği	Azalmış lipoprotein lipaz (LPL) Değiştirilmiş ApoC2	Şilomikron	Akut pankreatit, lipemi retinalis, ksantomlar, hepatospleno megali	Diyet kontrolü
Tip II	Ailesel hiperkolesterolemi	Kanda LPL inhibitörü LDL reseptör eksikliği	LDL LDL ve VLDL	Xanthelasma, arcus senilis, tendon xanthomas	Safra asidi kompleksi statinler, niasin
Tip III	Ailesel hiperlipidemi	Azalmış LDL reseptörü ve artmış Apo B			Statinler, niasin, fibrat
Tip III	Ailesel dysbetalipoproteine mi	Apo E2 sentezinde kusur	IDL	Tuboruptive ksantomlar ve palmar ksantomları	Fibrat, statinler
Tip IV	Ailesel hipertrigliseridemi	Artan VLDL üretimi ve azaltılmış eliminasyon	VLDL	Yüksek trigliserit seviyelerinde pankreatite neden olabilir	Fibrat, niasin, statinler
Tip V		Artan VLDL üretimi ve düşük LPL	VLDL ve şilomikron		Niasin, fibrat

Kazanılmış (İkincil) hiperlipidemi-Edinsel hiperlipidemi (sekonder dislipoproteinemiler) altta yatan bozukluklardan kaynaklanır. Plazma lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişikliklere neden olur (10). Bu tip hiperlipidemi primer hiperlipidemi formlarını taklit edebilir ve benzer sonuçlara sahip olabilir. Erken ateroskleroz, pankreatit ve chylomicronemia sendromunun diğer komplikasyonları riskinde artışa neden olabilirler.

Kazanılmış hiperlipideminin en sık nedenleri aşağıda verilmiştir (11).

- Şeker hastalığı
- Diüretikler, β -blokerler ve östrojenler gibi ilaçların kullanılması.
- Alkol tüketimi.
- Bazı nadir endokrin bozuklukları ve metabolik bozukluklar.
- Hipotiroidizm
- Böbrek yetmezliği
- Nefrotik sendrom

Tablo 4.2. Primer hiperlipideminin yaygın formları

Düzensizlik	Lipoprotein anormallığı	İlaç tedavisi
Ailesel hiperkolesterolemi	$\uparrow\uparrow$ LDL	Lovastatin
Ailesel defektif apolipoprotein B	$\uparrow\uparrow$ LDL	Yok
Poligenik hiperkolesterolemi	\uparrow LDL	Lovastatin
Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği	\uparrow Şilomikronlar	Nikotik asit
Ailesel hipertrigliseridemi	\uparrow VLDL	Gemfibrozil
Ailesel kombine hiperlipidemi	\uparrow LD VLDL, \uparrow LDL, \downarrow HDL	Nikotik asit, klofibrat
Ailesel dysbetalipoproteinemi	\uparrow Şilomikronlar, \uparrow LDL, \downarrow IDL, \downarrow HDL	Gemfibrozil

Bazı ileriye dönük çalışmalar, hipertansiyonu (12) serumdaki yüksek lipid konsantrasyonunu (13-15) ve sigara içimini (16,17), KKH ile en yüksek ilişkiyi gösteren üç tedavi edilebilir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Toplam plazma kolesterol düzeyleri (TC) ile KKH insidansı arasında ilişki kurulmuştur (18,19). Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) direkt olarak koreledir (20-22), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ise KKH insidansı ile ters olarak ilişkilidir (23-25). İnsan plazması IDL-C, canlılık yoğunluğu, boyutu, lipid ve protein bileşimi arasında değişen, heterojen bir parçacık topluluğudur (26,27). Kadınlarda östrojen varlığı serum lipidlerini düşürmektedir (28).

Tablo 4.3. Sekonder hiperlipideminin yaygın formları

Hastalık	Lipid anormallikleri	Lipoprotein anormallikleri
Şeker hastalığı	↑ TG	↑LD VLDL, ↓ HDL
Nefrotik sendrom	↑ Chol	↑ LDL
Üremi	↑ TG	↑LD VLDL, ↓ HDL
Hipotiroidi	↑ Chol	↑ LDL
Obstrüktif karaciğer hastalığı	↑ Chol	↑ Lp (a)
Alkolizm	↑ TG	↑ VLDL
Oral kontraseptif	↑ TG	↑LD VLDL, ↓ HDL
β-Adrenerjik bloke edici ajanlar	↑ TG	↑LD VLDL, ↓ HDL
İzotretinoin	↑ TG	↑ VLDL

4.1.1. Hiperlipidemi komplikasyonları

I. Ateroskleroz: Yaygın bir rahatsızlıktır ve arteriyel kaplamalarda yağ, kolesterol ve kalsiyum birikimi olduğunda oluşur (29). Bu birikme, lifli plakların oluşumuyla sonuçlanır. Bir plak normal olarak üç bileşenden oluşur: 1) bağışıklıkta rol oynayan hücreler olan makrofajlardan oluşan daha büyük bir plağın merkezinde bulunan yağlı, yumuşak, sarımsı bir nodüler kütle olan aterom; 2) bir kolesterol kristalleri tabakası ve 3) kalsifiye edilmiş dış tabaka. Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların önde gelen nedenidir.

II. Koroner Arter Hastalığı (KAH): Ateroskleroz, KAH'nın ana nedenidir. Miyokardiye kan sağlayan arterlerin daralması ile karakterizedir. Kalbin ihtiyaçlarını karşılamak için kan akışını ve yetersiz oksijen miktarını sınırlandırır. Daralma, kalp kasının kan arzının yetersizliğinden dolayı hasarı sürdüreceği ölçüde ilerleyebilir. Yükselmiş lipit profili koroner ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir (30).

III. Miyokard İnfarktüsü (MI): MI, kalp arterlerine giden kan ve oksijen kaynakları kısmen veya tamamen bloke edildiğinde ve kalp hücrelerinin hasar

görmesi veya ölümüyle sonuçlanan bir durumdur. Tıkanıklık genellikle bir arterdeki bir pıhtı oluşumundan kaynaklanır.

Bu durum genellikle kalp krizi olarak bilinir. Çalışmalar, miyokard infarktüsü geçirenlerin dörtte birinin hiperlipidemik olduğunu göstermektedir (31).

IV. Angina Pectoris: Angina bir hastalık değil, altta yatan kalp rahatsızlığının bir belirtisidir. Göğüs ağrısı, rahatsızlık veya sıkma basıncı ile karakterizedir. Angina, bir parçanın veya tüm kalp kası için bir azalmanın ya da kan verilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Koroner arterlerin kısmi veya tam tıkanıklığı mevcut olduğunda zayıf kan dolaşımı genellikle KKH'ye bağlıdır (31).

V. İskemik inme veya Serebrovasküler Olay (SVO): Beynin bir kısmında kan dolaşımının engellenmesi veya azalmasıyla oluşur. Oksijen, glikoz ve diğer besinleri taşıyan kan beslemesi bozulduğunda beyin hücreleri ölür ve işlevsizleşir. Genellikle, bir arterin bir kan pıhtısı ya da beyindeki küçük bir kaptaki gevşeyen bir aterosklerotik plak parçası tarafından tıkanması nedeniyle vuruşlar meydana gelir. Klinik çalışmalarda LDL ve total kolesterolün % 15 oranında düşürülmesinin ilk inme riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (32).

4.1.2. Hiperlipidemi nedenleri

- Doymuş yağ ve kolesterol açısından zengin bir diyet kan kolesterol ve trigliserit seviyelerini artırır.
- Obezite, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi diğer bozukluklar hiperlipidemi riskini artırır.
- Sigara içmek ve egzersiz yapmamak hiperlipidemiye yol açabilir (33).
- Aşırı alkol kullanımı da hiperlipidemi riskini artırır.
- Steroidler ve β -bloker olarak bazı ilaçlar hiperlipidemiye neden olabilir.
- Kalıtsal faktör ayrıca hiperlipideminin yaygın nedenlerinden biridir.
- Bazı durumlarda gebelik sırasında hiperlipidemi oluşur.
- Lipoprotein lipaz mutasyonları (34).

4.1.2. Hiperlipidemi belirtileri

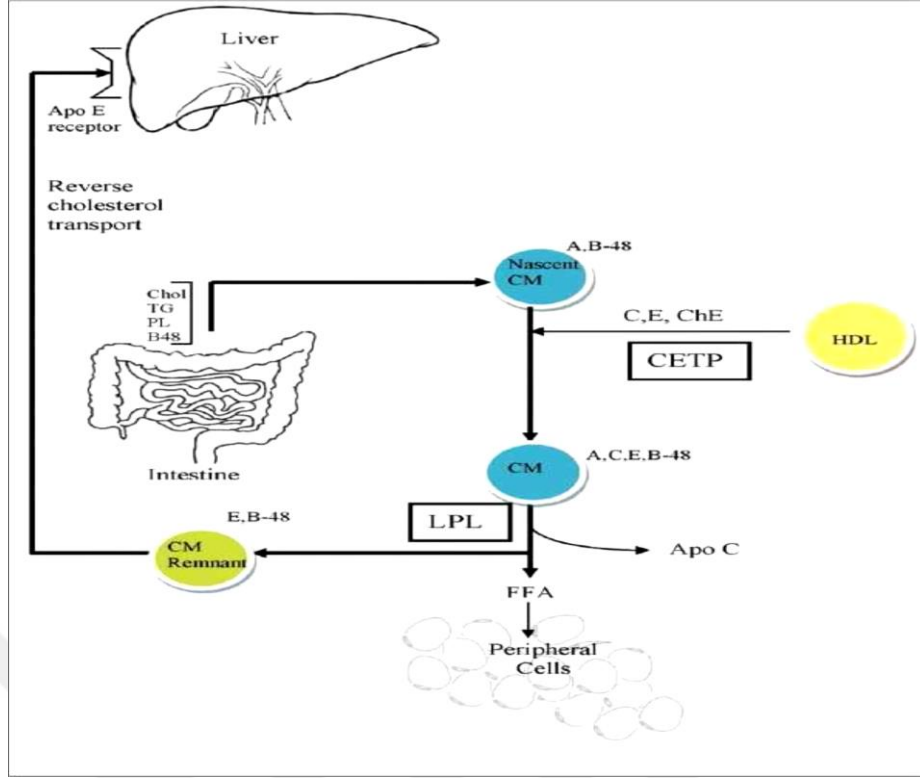
Hiperlipidemi genellikle belirgin bir belirti göstermez ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için rutin muayene sırasında keşfedilme eğilimindedir (35, 36).

- Semptomlar göğüs ağrısı (angina), kalp krizi veya inmeyi içerebilir.
- Seviyeler aşırı derecede yüksek olduğunda, kolesterol tendonlara veya gözaltı altındaki cildin altına yerleştirilebilir.
- Karaciğer, dalak veya pankreas gibi organların şişmesine neden olabilir.
- Beyin ve kalpte kan damarlarının tıkanması.
- Daha yüksek obezite ve glukoz intoleransı oranı.
- Vücudun karşısındaki sivilce benzeri lezyonlar.

4.1.3. Hiperlipidemi patofizyolojisi

I. Eksojen taşıma

Bağırsaktan yağ sindirimi ürünleri (kolesterol, TG), yeni oluşan CM'leri oluşturmak için bağırsak apo-B48 ile paketlenir. Bu işlem mikrozomal trigliserit transfer protein (MTP) tarafından aracılık edilir. Dolaşımda, yeni CM'ler CML oluşturmak için HDL'den kolesterol esterleri (ChE), apo-C ve apo-E'yi alır. Bu CM'ler iskelet kası ve adipoz dokusunun vasküler endotelinin lümen yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz (LPL) ile temas eder. LPL, CM'lerin trigliserit bileşenini, CM'leri CM kalıntıları olarak adlandırılan daha küçük parçacıklara dönüştüren işlemde serbest yağ asitleri (FFA) ve monogliseritlere ayırır. Kolesterol açısından zengin CM kalıntıları karaciğer tarafından LDLreseptör benzeri protein (LRP) reseptörleri veya Apo-E reseptörleri tarafından alınır. Bu şekilde, diyet kolesterol nihayet karaciğere ulaşır (37, 38).



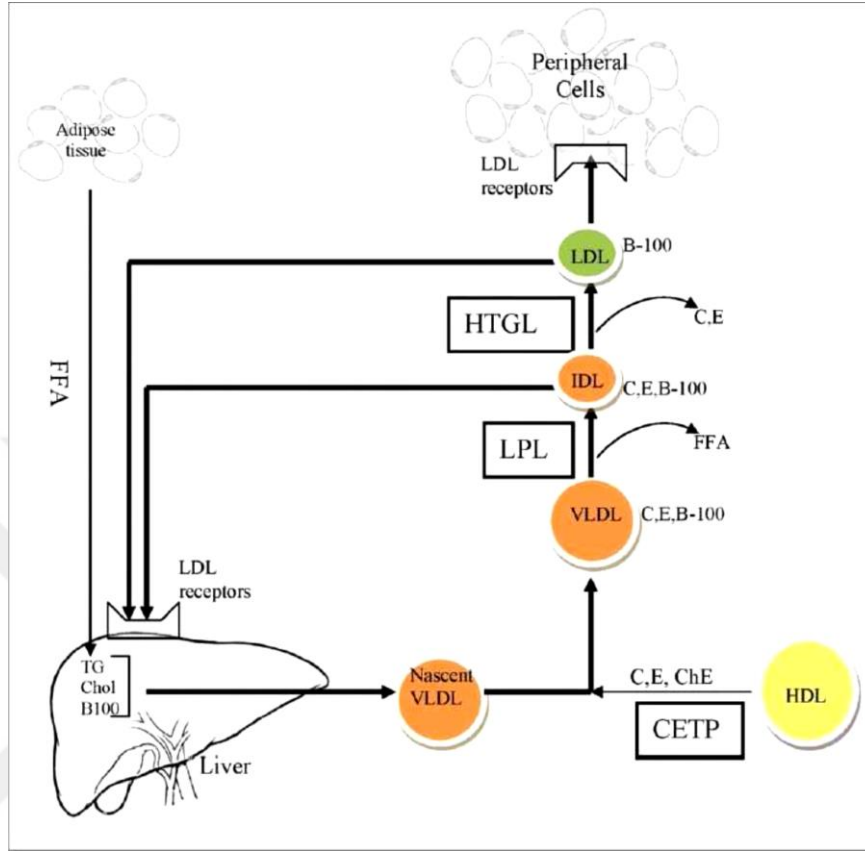
Şekil 4.1. Eksojen transport

Apo E: apoprotein E, kolin: kolesterol, TG: trigliseritler, PL: fosfolipitler, B-48: apoprotein B48, A: apoprotein A, CM: şilomikron, C: apoprotein C, E: apoprotein E, ChE: kolesterol esterler, CETP: kolesterol ester transfer proteini, HDL: yüksek dansiteli lipoproteinler, LPL: lipoprotein lipaz, Apo C: apoprotein C, FFA: serbest yağ asitleri

II. Endojen taşıma

Ortaya çıkan CM'lerin bağırsak tarafından salgılanmasına benzer şekilde, karaciğer, MTP'nin aracılığı altında TG ve apo-B100'ü kompleks haline getirerek yeni VLDL'yi sentezler ve salgılar. Trigliserid açısından zengin gelişmekte olan VLDL, HDL'den ChE'nin etkili bir alıcısı olarak hizmet eder. Bu transfer, plazmadaki kolesterol ester transfer proteini (CETP) ajansı altında gerçekleşir ve olgun VLDL oluşumuna yol açar. Dolaşım sırasında, LPL VLDL'nin TG'sini FFA ve monogliseritlere, VLDL'yi orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL) olarak adlandırılan daha küçük lipoproteinlere ve daha da ötesinde daha küçük ChE bakımından zengin LDL'ye dönüştürür. LDL

kolesterol ile dokuları destekler. Böylelikle karaciğer hem kolesterol sentezi hem de LDL katabolizması için önemli bir yer olarak hizmet eder (38, 39).



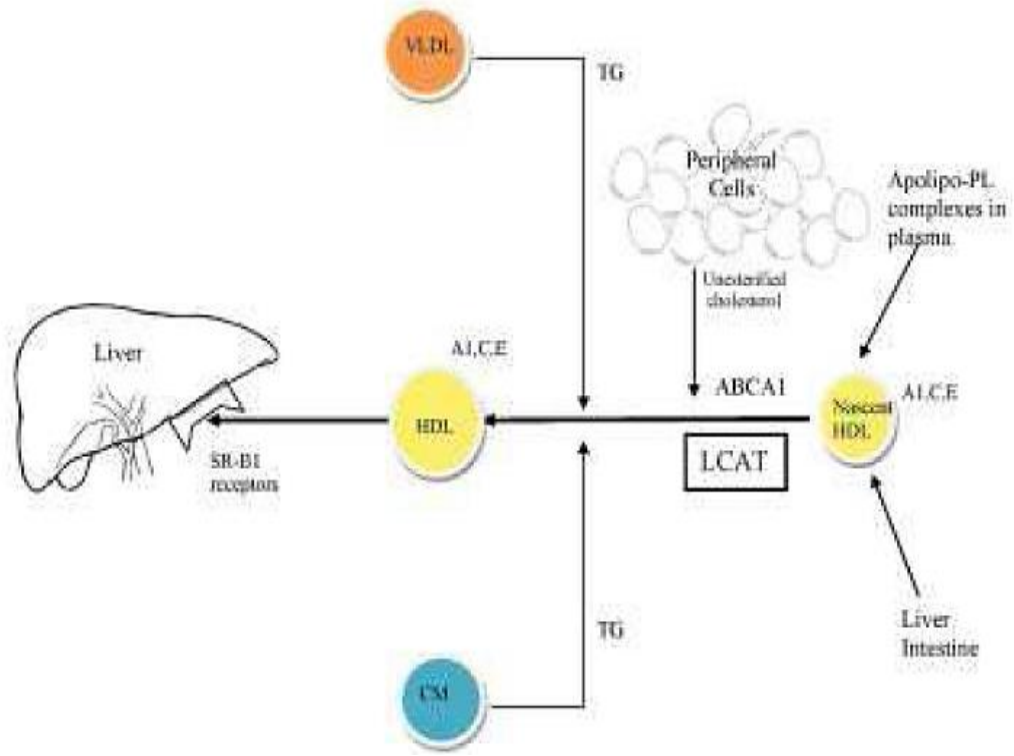
Şekil 4.2. Karaciğerden endojen transport (VLDL-LDL yolu)

LDL: düşük yoğunluklu lipoproteinler, B-100: apoprotein B100, C: apoprotein C, E: apoprotein E, HTGL: hepatik trigliserit lipaz, IDL: orta yoğunluklu lipoproteinler, LPL: lipoprotein lipaz, FFA: serbest yağ asitleri, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoproteinler, ChE: kolesterol esterler, CETP: kolesterol ester transfer proteini, HDL: yüksek yoğunluklu lipoproteinler, ChE: kolesterol, TG: trigliseritler

III. Periferel dokulardan karaciğere: apo-A1 lipoprotein sistemi

HDL partikülleri plazmada apolipoprotein-fosfolipid kompleksleri ve ayrıca bağırsak ve karaciğer tarafından sentezlenir. Periferel dokular (karaciğer dâhil), membran protein ATP-bağlayıcı kaset proteini⁶ A1 (ABCA1) tarafından esterlenmemiş kolesterolü yeni HDL'ye transfer eder. HDL üzerinde bulunan bir enzim olan lesitin-

kolesterol açiltransferaz (LCAT), bu kolesterolü esterleyerek ChE oluşumuna neden olur. VLDL ve CM'ler TG'yi olgun HDL oluşumuna yol açan HDL'ye aktarır. HDL, hepatositler tarafından doğrudan tutucu sınıfı BI (SR-BI) yoluyla alınır. HDL ile dokulardan fazla kolesterolün tekrar karaciğere transferine ters kolesterol nakli denir (39,40).



Şekil 4.3. Lipitlerin dokulardan karaciğere endojen transportu (ters kolesterol nakli)

VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoproteinler, TG: trigliseritler, apolipo-PL: apolipoprotein-fosfolipit kompleksi, A1: apoprotein A1, C: apoprotein C, E: apoprotein E, HDL: yüksek yoğunluklu lipoproteinler, ABCA1: ATP bağlayıcı kaset A1, LCAT: lesitin-kolesterol açiltransferaz, CM: kimomikron, SR-B1: çöpçü reseptör sınıfı B1

4.1.4. Hiperlipidemi tanısı

Hiperlipidemi tipik olarak hiçbir semptom göstermez ve sadece bir kan testi ile tespit edilebilir. Hiperlipidemi taraması, lipit profili adı verilen bir kan testi ile yapılır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NECP) taramasına göre (41) 20 yaşında başlamalı ve eğer rapor normal ise en az beş yılda bir tekrarlanmalıdır. Lipit profili için normal seviyeler aşağıda listelenmiştir (Tablo 4.4)(42, 43).

Tablo 4.4. Lipit profili için normal seviyeler

Lipidler	İstenen değer	Sınır Değerleri	Yüksek risk
Kolesterol	200 mg / dl'den az	200-239 mg / dl	240 mg / dl
Trigliserid	140 mg / dl'den az	150-199 mg / dl	200-499 mg / dl
HDL kolesterol	60 mg / dl	40-50 mg / dl	40 mg / dl'den az
LDL kolesterol	60-130 mg / dl	130-159 mg / dl	160-189 mg / dl
Kolesterol / HDL	4.0	5.0	6

4.1.5. Hiperlipidemi önlenmesi

- Düşük yağ ve kolesterol diyeti alınmalıdır.
- Yulaf, fasulye ve bazı meyveler gibi çözünebilir fiberlerde yüksek yiyecekler tüketilmelidir.
- Sağlıklı bir kiloyu korumak için düzenli olarak egzersiz yapılmalıdır.

Kontrol edilebilir yaşam tarzı değişiklikleri hiperlipidemiyle savaşmanın en iyi yoludur. Ancak yaşam tarzı değişiklikleri hastalığı kontrol altına almazsa, kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi gerekir (39).

4.1.6. Hiperlipidemi tedavisi

1987'de Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) sağlık profesyonelleri ve kamuoyunu test, değerlendirme, izleme ve bilgi vermek amacıyla Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) tarafından yönlendirilecek olan Ulusal Kolesterol Eğitim Programını (NCEP) kurdu. ATP kılavuzlarının önemli bir kriteri, hastanın KKH riskine bağlı olarak hiperlipidemi için tedavi hedeflerinin geliştirilmesidir (39).

ATP iki tedavi yöntemini önerir: 1) Terapötik yaşam tarzı değişikliği; 2) İlaç tedavisi (39).

4.1.6.1. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri

Diyet, düzenli fiziksel aktivite, sigara bırakma ve kilo azaltma, özellikle hafif hiperlipidemi vakalarında ve KKH veya KKH eşdeğeri ve <2 risk faktörleri olmayan kişilerde başlangıç tedavisi olarak denenmelidir. Diyet yaparken, kolesterol alımının azaldığı unutulmamalıdır. Aynı zamanda, özellikle karaciğer tarafından kolesterol üretimi artar. Enerjinin alımının% 25-35'inin sınırlandırılması ve doymuş yağ asitlerinin enerji alımının% 7'sinden daha azını oluşturması ve kolesterol alımının günde 200 mg'dan az olması önerilir. Bitki sterol esterleri ve çözünebilir lif alımı tavsiye edilir. Sağlıklı bir diyet % 10 ila % 15 oranında kandaki kolesterol seviyesinin düşmesine neden olabilir (39).

4.1.6.2 İlaç tedavisi

Yüksek LDL, risk faktörlerinin varlığı ve KKH'nin belgelendirilmesi, TLC ile birlikte ilaç tedavisini başlatmalıdır. Monoterapinin hiperlipideminin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir, ancak kapsamlı bir yaklaşım için birleşim tedavisi gerekebilir. Mevcut lipid düşürücü ilaçlar statinleri, ezetimib'i, safra asidi sekasantranlarını veya safra bağlayıcı reçineleri, niasin, fibrik asit türevlerini ve bitki sterollerini içerir. Diyet değişiklikleri yetersiz kaldığında kan kolesterol seviyelerini düşürmek için özel olarak tasarlanmış ilaçlar reçete edilebilir. Son derece yüksek kolesterol düzeyine sahip nadir hastalarda kandaki kolesterol seviyelerinin düşürülmesi için tekrar tekrar kan plazması alınması önerilebilir. Çoğu insan yaşam tarzı önlemleri ve ilaçlarla yaşam boyu hiperlipidemi tedavisi gerektirir (39).

4.1.6.3. Farmakolojik tedavi

Hiperlipidemi tedavisi için piyasada hipolipidemik ilaçların sayısı mevcuttur. 1975 yılında, Koroner İlaç Projesi sonuçları, ilaçların önceden belirlenmiş KKH olan hastalarda miyokard enfarktüsünü önlemek için nispeten etkisiz olduğunu göstermiştir. Bu proje östrojen, D-tiroksin, klofibrat ve nikotinik asidin etkilerini incelemiştir. 1970'te yüksek dozda östrojenler, herhangi bir yarar belirtisi olmaksızın artan sayıda ölümcül kardiyovasküler olay nedeniyle kesilmiştir. Düşük doz östrojenler 1975 yılında kanserden ölüm insidansının fazlalığı önerildiğinden kesilmiştir. Bu grupta mortalite artışı nedeniyle 1971'de D-tiroksin kesilmiştir (44).

Hiperlipidemi tedavisinde HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler), safra asidi ayırıcıları (kolestiramin, colestipol), Lipoprotein lipazını aktive edici fibric asit türevleri (clofibrate, gemfibrozil, benzaifibrate ve fenofibrate), lipoliz ve trigliserit sentezini inhibe eden nikotinik asit gibi ilaç grupları kullanılır. Fakat en yaygın ve güncel olarak kullanılan statinlerdir. Statinler, karaciğerde kolesterol üretiminde merkezi bir rol oynayan HMGCöA redüktaz yolunun ilk işlenmiş enzimi olan HMG-CoA redüktazını rekabetçi bir şekilde inhibe ederek etki ederler. Statinler, moleküler seviyede HMG-CoA'ya benzer olduklarından, enzimdeki HMG-CoA'nın yerini alırlar ve mevalonatın, yani kolesterol üreten kaskattaki bir sonraki molekülün üretilme hızını da azaltırlar. Artan kolesterol düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle bu hastalıkların önlenmesinde statinler kullanılmaktadır. Onaylanmış ve genellikle kullanılan statinler: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin ve pitavastatindir (45).

4.1.6.4 Ayurveda tedavisi

Ayurveda tıbbı dünyanın en eski tıbbi sistemlerinden biridir. Ayurvedik terapötikler, doğanın “yasalarına” dayanmaktadır. Sağlık hizmetlerine yaklaşımı, beden, zihin ve ruh arasındaki karşılıklı ilişkilerin anlaşılmasına dayanır. Ayurveda tıbbının amacı, bu unsurları hastalıkların önlenmesi ve diyet, beslenme, otlar, yoga, meditasyon ve günlük mevsim rutinleri ile sağlığın teşvik edilmesi için entegre etmektir (46).

Ayurveda'da hiperlipidemi için bir terim yoktur. Ancak farklı isimlendirme kullanılır, e. g., Rasagata Sneha Vriddhi (lipid plazma seviyesinde artış), Rasa

Raktagata Sneha Vriddhi (lipid plazma ve lipit kan seviyesinin artması), Medovriddhi (genelleştirilmiş lipit artışı), Medoroga (obezite), AAMA Medo Dhatu (anormal şekilde oluşan yağ dokusu).

AAMA, Ayurveda'daki tüm metabolik bozuklukların ana nedenidir. Hiperlipidemi ile ilgili ayrıntılı bir çalışma, Asthaya Medo Dhatu Vriddhi'ye (dolaşımdaki lipidlerde anormal artış) benzerliğini ortaya koymaktadır. Bu aşırı derecede artmış dolaşımdaki lipid, doğada AAMA olup, başkaka komplikasyonlara neden olur (47).

Ayurveda tıbbı çeşitli metabolik bozuklukların tedavisinde binlerce yıldır kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Ayurveda bitkisel ilaç formüllerinin hiperlipidemi üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için az sayıda çalışma yapılmıştır. Randomize klinik çalışmalar gibi daha yüksek kalitede çalışmalar eksiktir (48).

4.1.6.5. Diğer Tedaviler

Şifalı bitkiler her zaman zengin terapötik özellikleri ve% 100 doğal olması nedeniyle tüm insanlar için sağlıklı bir yaşam kaynağı olarak düşünülmüştür (49). Tıbbi bitkiler, çeşitli hastalık ve hastalıkları tedavi etmek ve dünya ekonomisi üzerinde büyük bir etkiye sahip olmak için popülasyonların çoğunluğu tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (50).

Geçtiğimiz on yıl boyunca, bitkisel ilaç küresel bir öneme sahip bir konu haline gelmiş ve hem dünya sağlığı hem de uluslararası ticaret üzerinde etkili olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde büyük oranda bitkisel tıbbın sürekli kullanımı, büyük ölçüde Batı İlaç ve Sağlık Hizmetlerinin yüksek maliyetinden kaynaklanmaktadır (51). Hindistan'da tıbbi bitki bazlı ilaç endüstrisi çok hızlı ilerlemektedir. Tıbbi bitkiler hipolipidemik aktivitede önemli rol oynarlar (52). Bitkisel ilaçların avantajları, etkinlik, güvenlik, uygun fiyat ve kabul edilebilirliktir.

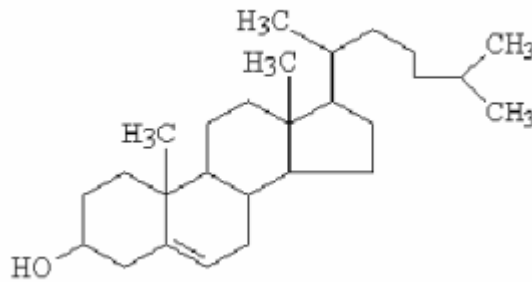
4.2. Kolesterol

Kolesterol, hayvan karaciğeri tarafından yapılan ve ayrıca et, kümes hayvanları, balık ve süt ürünleri gibi hayvansal ürünlerle beslenen mumsu bir maddedir. Sinirleri yalıtım, hücre zarları yapmak ve belirli hormonları üretmek için vücutta kolesterol

gereklidir ve bazı membranlarda önemli bir lipiddir. Bununla birlikte, vücut yeterli kolesterol yapar, bu nedenle herhangi bir diyet kolesterolü gerekli değildir (53).

Kolesterol insan kalp sağlığında önemli bir rol oynar. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) iyi kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kötü kolesteroldür. Serumdaki yüksek kolesterol, koroner kalp hastalığı ve inme - Amerika'nın bir numaralı katili gibi insan kardiyovasküler hastalıklar için önde gelen bir risk faktörüdür (54). Kan dolaşımındaki fazla kolesterol, arter duvarlarında plak (kalın, sert birikinti) oluşturabilir. Kolesterol veya plak birikimi, arterlerin daha kalın, daha sert ve daha az esnek olmasına, yavaşlamasına ve bazen de kalbe giden kan akışını engellemesine neden olur. Kan akışı kısıtlandığında, anjin (göğüs ağrısı) oluşabilir. Kalbe giden kan akışı ciddi şekilde bozulduğunda ve bir pıhtı kan akışını tamamen durduğunda bir kalp krizi ortaya çıkar. Kanda çok fazla LDL kolesterol olduğu zaman, kan damarlarının içinde birikerek, tortu birikimine neden olabilir ve ateroskleroz, kalp krizlerinin altında yatan hastalık sürecine neden olabilir.

Kolesterol ökaryotlarda bulunur, ancak çoğu prokaryotta yoktur. 3-OH grubundaki oksijen atomu O₂'den gelir (Şekil 4). Dünya atmosferi aerobik hale geldikten sonra kolesterol gelişti. Ökaryotik hücrelerin hayvan plazma membranları genellikle kolesterol bakımından zengindir, oysa organellerinin zarları tipik olarak bu nötr lipidin daha az miktarına sahiptir (55).



Şekil 4.4. Kolesterolün kimyasal yapısı

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

Kolesterol iyi ya da kötü olabilir. HDL, kardiyovasküler sistem için iyi olan “iyi kolesterol” ve LDL, kardiyovasküler sistem için kötü olan “kötü kolesterol” olarak adlandırılır. Bunlar kolesterolün kanda dolaştığı biçimdir. LDL'ler çok az protein ve yüksek kolesterol seviyelerine sahiptir ve HDL'de çok fazla protein ve çok az kolesterol bulunur. LDL, arter tıkanıklık plakasının ana kaynağıdır. HDL aslında kolesterolü kandan temizlemek için çalışır (53).

Standart kolesterol testi, 9-12 saatten kısa bir süre sonra, gıda ve sıvı olmadan yapılır. Toplam kolesterol, LDL, HDL ve trigliseritler (kan yağları) hakkında bilgi verir. Kandaki kolesterol içeriği, kolesterolün sağlık bilgisi ile ilgili önemli verilerdir (Tablo 1). Bir kişinin toplam kolesterolü 200 mg / dl veya daha fazlaysa veya HDL kolesterolü 40 mg / dl'nin altındaysa, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerini belirlemek için bir lipoprotein profiline sahip olması gerekir.

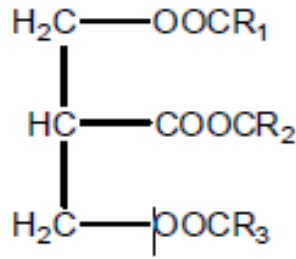
Bir kişinin LDL kolesterol hedefi, sahip olduğu diğer risk faktörlerine bağlıdır: Koroner kalp hastalığı veya şeker hastalığı yoksa ve bir veya daha fazla risk faktörü yoksa LDL hedefi 160 mg/dl'den azdır(56). Koroner kalp hastalığı veya şeker hastalığı yoksa ve iki veya daha fazla risk faktörüne sahipse, LDL hedefi 130 mg / dl'den azdır(57). Eğer koroner kalp hastalığı veya diyabet varsa, LDL hedefi 100 mg / dl'den azdır(58).

4.3. Trigliseridler (Triaçilgliseroller)

Trigliseritler kan dolaşımında bulunan diğer bir yağ çeşididir. Yüksek seviyelerde trigliseritler de kalp hastalığına bağlıdır. Trigliserit vücuttaki en yaygın yağ türüdür. Kalp hastalığı ya da şeker hastalığı olan birçok insan yüksek trigliserit seviyelerine sahiptir. Normal trigliserit düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre değişir. Düşük HDL kolesterol veya yüksek LDL kolesterol ile kombine edilen yüksek trigliserit düzeyi ateroskleroza hızlandırır, bu da arter duvarlarında kalp krizi ve inme riskini artıran yağlı birikimlerin birikmesidir (53).

İnsanlar diyetlerinde doymuş yağ, trans yağ, kolesterol ve toplam yağ miktarını azaltmalıdır. Bazı çalışmalar düşük kolesterol düzeyine sahip insanlarda daha yüksek

bir ölüm oranı göstermiştir - yani 160 mg / dl'den daha düşük. Bu ölümler koroner olmayan nedenlerden kaynaklanır (bazı kanserler, kronik solunum yolu hastalığı, karaciğer hastalığı ve travma). Öte yandan, bazı kanıtlar toplam kolesterol seviyesinin 160 mg / dl'nin altında olmasının tehlikeli olmadığını göstermektedir. Birçok ülkede, nüfusun önemli bir kısmı, ciddi sağlık sorunları olmaksızın, yaşam boyu kolesterol seviyelerine sahiptir. Ayrıca, Amerikan nüfusunun yüzde 6'sından daha azında 160 mg / dl'nin altında bir kolesterol seviyesi vardır. Bunun altındaki toplam kolesterolü azaltmak nadiren gereklidir (53).



Şekil 4.5. Trigliseritin yapısı (R1, R2, R3 = Alkil grubu)

4.4. Lipoproteinler

Lipoproteinler, lipitleri, vücut sıvılarının sulu ortamı ile uyumlu hale getiren ve tüm omurgalıların ve böceklerin vücut boyunca gerekli olan dokulara taşınmasını sağlayan lipit ve proteinlerin karmaşık agregatlarıdır. Klinik önemi nedeniyle, lipoproteinler üzerinde yapılan çok yüksek oranda araştırma, insanlarda sağlıkla ilgili işlevlerini ele alır. Lipoproteinler esas olarak karaciğer ve bağırsaklarda sentezlenir. Dolaşımında, bu agregatlar, periferik dokular, kalıntılar karaciğere dönmeden önce çeşitli bileşenleri aldıkça, bileşim ve fiziksel yapıda değişen sabit bir akı halindedir. En çok bulunan lipit bileşenleri triaçilgliseroller, serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipitler (özellikle fosfatidilkolin ve sfingomiyelin), yağda çözünen vitaminler ve anti-oksidanlar da bu şekilde taşınır. Serbest (esterlenmemiş) yağ

asitleri ve lizofosfatidilkolin, plazmadaki hidrofobik kuvvetler tarafından protein albümine bağlanır ve sonuç olarak detoksifiye edilir (53).

İdeal olarak, lipoprotein agregatları, genel yapıları ve metabolizmayı ve karaciğer ve periferel dokulardaki reseptör molekülleri ile etkileşimleri belirlediklerinden farklı protein bileşenleri veya apoproteinler (veya 'apolipoproteinler) açısından tanımlanmalıdır. Bununla birlikte, farklı lipoprotein sınıflarını ayırmak için kullanılan pratik yöntemler, terminolojiyi belirlemiştir. Bu nedenle, ana gruplar, ultrasantrifüleme üzerine agregatların nispi yoğunluklarına bağlı olarak şilomikronlar (CM), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) olarak sınıflandırılır (53).

4.4.1. Şilomikron

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük (1000Å^3) lipoprotein grubunu oluştururlar. Yapıda bulunan trigliserit ana komponent olup şilomikronların yaklaşık % 86'sını oluşturur. Primer görevi ekzojen lipidlerin barsaklardan hücrelere taşınmasıdır (59-61,62). Şilomikronlar, dolaşıma dâhil olduktan sonra, trigliseritlerden yağ asitlerinin salınımını katalize eden ve şilomikronları trigliseritten fakir, kolesterolden zengin şilomikron kalıntısına dönüştüren LPL tarafından etkilenirler. LPL, şilomikronlar üzerine katalitik etki gösterebilmek için mutlak olarak Apo C-II'ye ihtiyaç duyar. Şilomikronlar ve VLDL'deki bu proteinin kaynağı HDL'dir. LPL'in etkisinden sonra meydana gelen şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Şilomikronlar üzerindeki Apo E, bu kalıntıların temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahiptir (59, 60, 63).

4.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)

VLDL'ler, plazma santrifüj edildiğinde $d < 1.006 \text{ g/ml}$ 'de yüzen $300-700 \text{ Å}^3$ çapında partiküllerdir. VLDL'in yapısı genel olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritten ibaret olup bu trigliseritler, yaklaşık VLDL'in % 55-56'sını oluşturur. VLDL endojen olarak sentezlenen trigliseritlerin periferel dokulara transportunda görevlidir

(61, 63). Dolaşıma dâhil olan VLDL'ler, tıpkı şilomikronlar gibi periferik dokularda LPL'in etkisine maruz kalır ve büyük oranda trigliseritlerden arınır. Bu arada VLDL'den HDL'e trigliserit, HDL'den VLDL'e kolesterol transferi olur. Böylece VLDL trigliserit yönünden iyice fakirleşirken kolesterol esteri içeriğinde bir artma meydana gelir. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL dolaşımdaki LDL'in bir öncüsüdür (62,64-66).

4.4.3. IDL

1, 006-1.019 g/ml dansiteye sahip olan IDL plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. IDL, LDL öncüsüdür ve lipazların etkisiyle plazmada oluşturulan VLDL katabolizması ürünlerini temsil eder (60).

4.4.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)

Yaklaşık olarak 200 Å çapa sahip olan LDL, boyut olarak öncülerine (VLDL ve IDL) nazaran daha küçüktür, fakat yoğunluğu artmış durumdadır (d = 1.019- 1.063 g/ml). LDL, % 75 oranında lipit içerir. Kolesterol baskın olan lipit grubudur ve yaklaşık LDL'in % 50'sini oluşturur. Primer görevi kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Plazmadaki LDL'in büyük çoğunluğunun VLDL'in bir katabolizma ürünü olduğu düşünülmektedir. Apo B 100 LDL'deki tek apoproteindir. Plazmadan LDL'in uzaklaştırılması büyük oranda hepatositlerce gerçekleştirilir. Plazma LDL'inin LDL reseptörü aracılığıyla özellikle karaciğer tarafından uzaklaştırılmasında yapıdaki Apo B 100 ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısı etkilidir. LDL bilinen en aterojenik faktördür. Kandaki konsantrasyonunun yükselmesi insanlarda aterosklerozisin bir habercisi olarak kabul edilmektedir (60,62,66).

4.4.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

HDL'ler, lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla (d= 1.063-1.21 g/ml), çap olarak en küçük olan (70-120 Å) partiküllerdir. Apo A-I ve Apo A-II HDL'deki ana apoproteinler olup, bir HDL partikülünün % 50'sini oluştururlar. HDL'in başlıca görevi kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşımaktır. HDL, dansiteleri

dikkate alınarak HDL1 (1.050-1.063 g/ml), HDL2 (1,063-1.12 g/ml) ve HDL3 (1.12-1.21 g/ml) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. HDL grupları içerisinde Apo E'yi yapısında bulunduran tek fraksiyon HDL1 olup yaklaşık total plazma Apo E'sinin % 50'sine sahiptir (60). LCAT, HDL'deki kolesterolü esterleştiren önemli bir enzimdir. HDL'in yapısındaki Apo AI, LCAT'ın kofaktörüdür. HDL3, serbest kolesterolün mükemmel alıcısıdır. Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterolün miktarı arttıkça partikülün boyutu büyür ve HDL2 meydana gelir. Bazı hayvanlarda (fare, sıçan, köpek), daha az ölçüde olmak üzere insanlarda HDL2 kolesterol esterleri yönünden daha da zenginleşebilir ve aynı zamanda Apo E edinebilir. Bu Apo E içeren partikül (HDL1) aslında HDL'in az bir miktarını oluşturur, fakat metabolik olarak aktif bir alt sınıftır (59,60). HDL antiaterojenik bir lipoproteindir. HDL1 insanlarda kolesterol esterlerinin karaciğere ulaştırılmasında kullanılan başlıca yol değildir. İnsanlar, maymunlar ve tavşanlarda kolesterol VLDL ve LDL yoluyla plazmayı terkeder ve daha az HDL, bunun yerine daha fazla LDL sentezlenmesinden dolayı bu türler, aterosklerozise duyarlıdırlar. Bunun yanında sıçan, fare, köpek başta olmak üzere genel olarak hayvanlar, HDL1 oluştururlar ve kolesterolü Apo E'nin aracılık ettiği yol ile doğrudan karaciğere götürebilirler. Bu hayvanlarda LDL düzeyleri düşüktür, dolayısıyla ateroskleroz gelişimine karşı dirençlidirler (59-61,65,66).

4.4.6. Lipoprotein (a)

Karaciğerden salgılanır. Berg, aterosklerozla doğrudan ilişkili olan kolesterolden zengin bir plazma lipoproteini olarak lipoprotein (a) tanımlamıştır (67). KKH riski 2 ila 5 kat daha yüksek Lp (a) plazma konsantrasyon seviyesi ile artmaktadır.

Nago ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda, kadınlarda Lp (a) düzeylerinin daha yüksek olduğu ve yaşla birlikte Lp (a) plazma düzeyindeki konsantrasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca alkollü içicilerde düşük Lp (a) plazma düzeylerini, sigara içmeyenlerin aksine bildirmişlerdir (68).

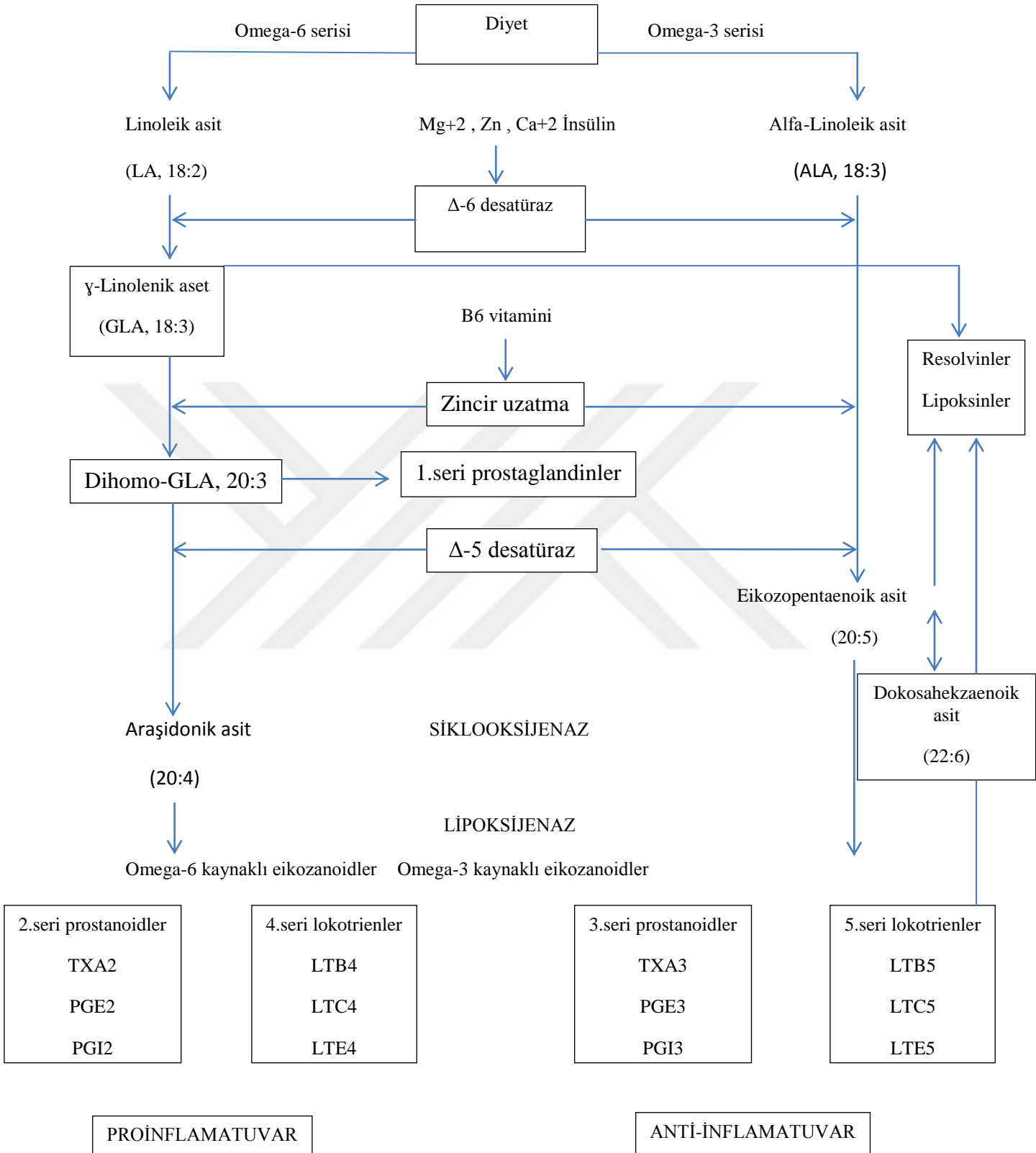
4.5. Esansiyel Yağ Asitleri

Vücut, yediğiniz gıdalardan ihtiyaç duyduğu bazı yağları sentezleyebilir. Bununla birlikte, iki esansiyel yağ asidi vücutta sentezlenemez ve diyetle bitki besinlerinden

alınabilir. Önemli olan, bu temel yağların, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri olarak adlandırılan özel yağlar üretmek için kullanılmalarıdır.

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri vücudun tüm dokularının normal işleyişinde önemlidir. Karaciğer ve böbrekteki anormallikler, kandaki değişiklikler, azalan büyüme oranları, azalmış bağışıklık fonksiyonu, depresyon ve cilt kuruluğu, kuruluk dahil olmak üzere bir dizi semptom ve bozukluktan eksiklikler sorumludur. Esansiyel yağ asitlerinin yeterli miktarda alınması birçok sağlık yararına yol açar. Aterosklerozun önlenmesi, kalp hastalığı ve inme insidansının azalması ve ülseratif kolit, menstruel ağrı ve eklem ağrısı ile ilişkili semptomlardan kurtulma da belgelenmiştir (69-71).





Şekil 4.6. Esansiyel yağ asitlerinin sentezi

4.5.1. Omega-3

Omega-3 yağ asitleri, 18-karbonlu bir zincir yağ asidinin D-15 pozisyonunda bir çift bağın eklenmesi için enzimatik yetersizlik ile açıklanan gerekli besinlerdir. İnsan diyetlerinde üç ana omega-3 yağ asidi bulunur. Bunlar 18 karbonlu zincir a-linolenik asit (ALA; 18: 3 omega-3), uzama ve desatürasyon ürünleri olan eikosapentaenoik asit (EPA; 20: 5 omega-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA; 22: 6 omega-3). Omega-6 yağ asitleri, ana diyet yağ asidinin linoleik asit (LA; 18: 2 omega-6) olduğu, uzaması ve desatürasyon ürünü arakidonik asidin (ARA; 20: 4 omega-6) daha az miktarlarda olduğu ikinci bir esansiyel yağ asitleri serisi içerir. Bitkisel ve hayvansal gıdalarda omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin dağılımı farklıdır ve yakın tarihte tarım, su ürünleri yetiştiriciliği ve gıda işleme yoluyla modifiye edilmiştir. Bu, omega-3 yağ asitlerindeki değişimlerden dolayı değil, aynı zamanda omega-6 yağ asitlerindeki değişimler ve metabolizma ve omega-3 yağ asitleri için ihtiyaç duyduğu ayrılmaz bağlantılardan dolayı insan sağlığıyla da ilgilidir (72).

Epidemiyolojik ve müdahale çalışmaları, omega-3 yağ asitleri açısından zengin diyet tüketen insanların kardiyometabolik hastalıklar, immün ve inflamatuvar bozukluklar ve çeşitli nörolojik problemler riskini azalttığına dair kanıtlar sağlamıştır (73). Bu bulgular, diyet içerisindeki, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin türü ve dengesi, plazma ve doku omega-3 yağ asitlerini etkileyerek, insan yağ asidi beslenmesindeki son değişikliklerin, geniş bir dizi insidansının artmasına nasıl katkıda bulunduğunu belirleme aşamasını hazırlar (72).

4.5.2. Omega-3 metabolizması

Diyet omega-3 yağ asitleri ve doku omega-3 yağ asitleri arasındaki ilişki karmaşıktır. Hangi omega-3 yağ asitlerinin tüketildiğine, omega-6 yağ asitlerinin eşzamanlı olarak alınmasına ve diğer bazı değiştirici faktörlere bağlıdır. İki noktada diyet merkezi ile ilgili önemli sorular bulunmaktadır. Bunlar düşük EPA ve DHA alımları olan insanların ALA'dan yeterli EPA ve DHA oluşturup oluşturamayacağı ve LA'nın

yüksek alımının ALA veya EPA'dan EPA ve DHA sentezine müdahale edip etmediğidir.

EPA ve DHA sentezi için en iyi kabul edilen yol, birkaç elongaz ile D-6 ve D-5 desatürazın ardışık hareketlerini içerir (74,75). D-6 desatüraz ALA'nın desatürasyonu ve 24: 5 omega-3'ün DHA'ya zincir kısaltmasından önce 24: 6 omega-3'e dönüştürüldüğü üçüncü desatürasyonda hız sınırlayıcı olarak kabul edilir. Aynı D-6 desatürazı, hem başlangıçta hem de üçüncü desatürasyonda 22: 4 omega-6'nın 22: 5 omega-6, sentezi için desatüre edildiği omega-6 LA'nın desatürasyonu için gereklidir. Omega-3'ü karakterize eden bazı önemli özellikler omega-6 yağ asidi desatürasyonunu içerir. D-6 desatüraz dört potansiyel desatürasyon reaksiyonu için (yağ asidi substratının mevcudiyeti, azami omega-6 ve omega-3 yağ asidinin azami enzim aktivitesini elde etmek, LA ve ALA'nın ilk ve üçüncü desatürasyonu) tek bir enzim olarak görev alır (74). D-6 desatürazın maksimum aktivite için% 1 kadar az diyet enerjisi veya LA artı ALA'dan daha az olmasını gerektirmesi ve omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin enzim için yarışması ve birbirinin metabolizmasını etkilemesi önemli bir noktadır (72).

Enerji dengesinde erişkinlerde LAA'dan gelen ARA'nın veya ALA'dan EPA ve DHA'nın de novo sentezine olan ihtiyacın, oksidasyon nedeniyle geri dönüşümsüz ARA, EPA veya DHA kaybına eşit olması beklenir. ARA ve DHA, 18-karbonlu zincir öncülerinin aksine, genellikle b-oksidasyon için zayıf substratlar olarak kabul edilir (72).

1967'de % 4 veya % 18'lik bir enerjinin olduğu bir diyetle LA kullanılarak yayınlanan çalışmalar, ARA'ya dönüştürülen düşük miktarda LA'nın, kantitatif küçük, geri dönüşümsüz ARA döngüsünün yerini aldığını gösterdi. Stabil izotop izleyicileri kullanan daha yeni çalışmalar, plazma ARA'da sadece bir az miktarda, LA'nın bir izleyici dozunun küçük bir oranının, yetişkinlerde ve çocuklarda plazma EPA ve DHA'da göze çarpan etiketli ALA'nın benzer düşük miktarlarda olduğuna işaret etmektedir (76).

Sonuçların yorumlanmasında, aslında gerekli olan EPA, DHA ve ARA miktarları bilinmediğinde karmaşık bir hal almaktadır. Daha da önemlisi, alışılmış batılı

diyetleri takiben insanlarda D-6 desatürazın doymasıyla birçok kanıt satırı uyumludur. Düşük aktiviteden ziyade enzim aktivitesinin doygunluğu, çok daha düşük LA ve toplam LA +ALA'nın DHA'ya giden yolun terminal aşamaları aracılığıyla desatüraz aktivitesini daha iyi hale getirip getiremeyeceği sorusunu ele almanın kilit noktasıdır (72).

Çok sayıda çalışma, diyet LA'nın artmasının, insanlarda kan hücreleri, adipoz, kalp ve diğer doku lipitleri de dâhil olmak üzere plazma ve doku lipitlerinde LA'da bir artışa yol açtığını göstermiştir (77-81). Artmış kan ve yağ lipidlerinde diyetle alınan LA, genellikle LA alımı sırasında alınan önlemleri doğrulamak için kullanılır, ya da LA alımındaki değişikliklere uyumu izler (82-84). Daha da önemlisi,% 2 ila % 10 arasında değişen diyet enerjisinde LA'nın artması, insanlarda kan lipidlerinde ARA'yı artırmaz. D-5 ve D-6 desatürazını kodlayan FADS1 ve FADS2'deki küçük allel varyantları, aynı zamanda daha yüksek kan lipid LA ve düşük ARA ile ilişkilidir.

İnsanlarda D-6 desatürazın doygunluğuna yönelik doğrudan deneysel kanıtlar, adipoz dokularında LA'nın yüksek vücut yükü ve LA'dan% 2,5'ten daha az enerji içeren diyetlerin hazırlanmasına yönelik zorluklar nedeniyle deneysel olarak ele alınması zordur. Bununla birlikte, insan lipid metabolizmasının iyi bir modeli olarak kabul edilen domuzlarda yapılan çalışmalar, LA'dan % 1.2 enerji ve ALA'dan % 1.1 enerji ile daha yüksek EPA ve DHA destekli evrimsel bir diyet olduğunu göstermiştir. Fakat aynı miktarda ALA içeren bir diyete göre doku lipitlerinde daha düşük ARA ancak LA'dan % 10.7 enerji olduğunu belirtmiştir (85,86).

Bu çalışmalarda, toplam LA +ALA alımı, EPA'dan DHA'a giden ikinci D-6 desatüraz adımının engellenmesini önlemek için ihtiyaç duyulan % 2.5'lik diyet enerjisinin altında olduğunu bildirmişlerdir. Beyin, doku ve kan seviyeleri hariç, 22: 5 omega 6, domuzların karaciğerinde bile % 0.27 oranında enerji ile LA ve % 25 DHA içeren düşük yağ asitlerinde % 0.25 oranında düşük kalmıştır. Bu sonuçlar, LA'nın düşük olduğu zaman ALA desatürasyonunda beklenen artışa, aynı zamanda LA alımının yüksek olduğu zaman D-6 desatürasyonunun inhibisyonu açısından beklenmediğini göstermektedir. Bu, insanlarda yapılan çalışmalarla, artan diyetsel ALA'nın veya azalan LA'nın, kan lipid EPA'sında bir artışa, ancak DHA'da herhangi bir artışa neden olmadığını göstermesi ile tutarlıdır (72).

Kandaki ve dokudaki lipitlerde LA'daki artışın, diyetle yönelik LA alımının artması ile ilgili etkileri de dikkate alınmalıdır. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri tipik olarak, fosfolipitlerin gliserol omurgasının sn-2 (orta) pozisyonunda esterleştirilir, bu da asilasyon için rekabet olasılığını artırır. EPA'nın trigliseritlere kıyasla fosfolipidlere asilasyonu, diyetdeki LA miktarına göre farklılık göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, yüksek diyet LA'sının, sadece rekabet ve desatürasyonun inhibisyonu yoluyla değil, aynı zamanda doku ve kan fosfolipidlerinde mevcut asilasyon alanlarını bloke ederek EPA ve DHA birikmesine müdahale edebileceğini düşündürmektedir. Bununla tutarlı olarak, LA insan plazmasında ve eritrosit fosfolipidlerinde ARA ve EPA ile güçlü bir ters ilişki gösterir (87, 88). Sayısız gözlem ve müdahale çalışmaları, EPA ve DHA'nın daha yüksek alımlarının plazmada daha yüksek EPA ve DHA'ya yol açtığına dair güçlü kanıtlar sağlar (89-93). EPA ve DHA'nın LA ile rekabetçi etkileşimleri, sadece ARA'da değil, aynı zamanda balık yağı veya saflaştırılmış EPA ve DHA verilen yetişkinlerin serum veya plazma fosfolipidlerinde LA'da görülen azalmadan da açıkça görülmektedir (92,93).

4.5.3. Omega-3 Yağ Asitlerinin Diyet Kaynakları

Omega-3 ve omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), D-15 ve D-12 desatürazlarının aktivitesinden kaynaklanır. Bu enzimler, bitkilerde bulunur ve D15'te çift bağlar oluşturma kabiliyetine sahiptir. En çok incelenen membranbound bitki yağ asidi desatürazları, fosfatidilkolinin gliserolüne esterleştirilen oleik asit (18:1 omega-9) üzerinde etkilidir.

Bu desatürazlar daha yüksek bitkilerde her yerde bulunur ve bitki lipitlerinde ana PUFA'lar olan ALA ve LA'ya yol açarlar. D-15 ve D-12 desatürazları hayvan hücrelerinde bulunmasa da, hayvanlarda D-6 (FAD2) bulunur. ALA ve LA, besin zincirini bitkilerden hayvanlara aktarır (72).

Birçok mikroorganizma ayrıca EPA ve DHA oluşturma kabiliyetine sahiptir. Bunlar arasında, avlanan fitoplankton, yabani balık, kabuklu deniz hayvanı ve yumuşakçaların zengin EPA ve DHA kaynakları olduğu ve ayrıca omega-6 yağ asitleri bakımından da düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bitkilerde 18-karbonlu zincir omega-6 ve omega-3 yağ asitleri ALA ve LA'nın dağılımı ile hayvanlarda 18,

20 ve 22 karbonlu zincir omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin karışımları arasındaki bu dikotomi bitki ve hayvani yağ türlerinin farklı omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin miktarlarını, türlerini ve dengesini belirlediği anlamına gelir (72).

Bitkiler LA ve ALA'da yaygın olarak farklılık gösterir. ALA ve LA, yeşil yapraklarda ve modifiye çiçek yapılarında (lord), Brassica familyasından ve brokoli gibi, ALA'ya oranla 1'in altında bir orana sahiptir. Ancak yaprak ve çiçek yapılarındaki yağ miktarı düşüktür. Sert kabuklu tohumlar ve zeytin, avokado ve yer fıstığı gibi bazı olağandışı meyveler ve baklagiller gibi tohumlar yağ bakımından zengindir, fakat aynı zamanda ALA ve LA'nın değişken miktarlarına ve dolayısıyla ALA'ya değişken oranlara sahiptir. Soya fasülyesi, mısır, aspir ve fıstık yağı gibi birçok yaygın rafine bitkisel yağ, yüksek miktarda LA içerir. LA, toplam yağ asitlerinin % 30'unu temsil eder. Hayvanlar, kümes hayvanları ve balıklardaki omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, sadece türlerin değil, aynı zamanda beslenmenin yağ bileşiminden dolayı da değişmektedir (72).

4.5.4. Omega-3 ve Hastalıklar

Tansiyon

Uzun zincirli Omega-3'ün kan basıncı üzerindeki etkisi, 1356 kişide 31 plasebo kontrollü çalışmanın bir meta-analizinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar, hipertansiyonu olan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama sistolik kan basınçlarının 3,4 mm Hg düştüğünü ve diyastolik kan basınçlarının balık yağının alınmasından sonra 2.0 mm Hg düştüğünü (5.6 g / gün) göstermiştir (94). Son iki çalışma, uzun zincirli n-3 PUFA'nın kan basıncı üzerindeki önemine dair daha fazla kanıt sağlamıştır. Diyetle yapılan bir çalışmada (95), 69 kilolu (vücut kitle indeksi (BMI) > 25 kg / m²) ilaçla tedavi edilen hipertansif bireyler 16 hafta boyunca 4 rejim arasında randomize edilmiştir. Bunlar: (1) günlük bir balık yemeği (~ 3.65 g / gün uzun zincirli n-3 PUFA sağlayan), (2) bir ağırlık azaltma programı, (3) rejim (1) ve (2) kombine, veya (4) bir kontrol rejimi. Altmış üç kişi çalışmayı tamamladı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve kalp atım hızı, balık diyet grubunda kontrol grubuna göre, idrar sodyum ve potasyum düzeylerinde, sodyum: potasyum oranlarında ve diyetle beslenen makrobesinlerde yapılan değişikliklerden sonra bile

daha düşüktü. İkinci çalışma, n-3 PUFA'nın balıklardaki kan basıncı, trombosit yağ asidi seviyeleri ve kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkilerinin araştırıldığı gözlemsel bir çalışmadır.

Plazma / serum ve lipoprotein lipidleri

Erken çalışmalara dayanarak, LA'nın, diyetle karbonhidrat için ikame edildiğinde, plazma / serum total ve LDL kolesterol seviyelerinin kayda değer ölçüde daha düşük olduğu tek yağ asidi olduğu iddia edilmiştir. Bununla birlikte, daha yakın zamanlarda yapılan diyet müdahale çalışmaları, bitki kaynaklarından ALA'nın, plazma / serum toplamı ve LDL kolesterol seviyeleri üzerinde LA olarak benzer bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur (96). Ayrıca, Omega-3, özellikle deniz yağları, serum TAG seviyelerini azaltır (97); Bu artmış serum TAG düzeylerinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünden bu durumun önemli olduğu düşünülmektedir (98).

Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler olayların ikincil önlenmesi için omega-3 yağ asitlerinin kullanımı Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından onaylanmıştır. Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca, omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler etkileri üzerinde epidemiyolojik, deneysel ve randomize kontrollü çalışmaların bolluğu yayınlanmıştır. Kanıtların büyük bir kısmı açık CV koruyucu etkilerini göstermiştir. DHA ve EPA, CV faydası ve trigliserit düşürmeyle ilişkili olan iki spesifik omega-3 yağ asitidir.

Hiperlipidemik kişilerde doza bağımlı olarak, omega-3 yağ asitleri serum trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde (VLDL) azalmaya yol açmış, düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde değişiklik yapmamıştır. Dehmer ve arkadaşları 18 koroner arter by-pass yapılan hastalarda balık yağı takviyesinin greft tıkanıklığını önlediğini bildirmiştir.

Omega-3 yağ asitlerinin zincir uzunluğunun ve çift bağ sayısının etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; çift bağ sayısının artışının bu yağ asitlerinin kalp hastalıklarını önleyici özelliğini arttırdığı ancak zincir uzunluğu artışının etki yapmadığı gözlemlenmiştir (99).

Kanser

Birçok çalışmada deneysel modellerde bireysel diyet yağ asitlerinin kanser üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Genel olarak, yüksek n-6 PUFA alımları, tümörlerin gelişmesini desteklerken, eşdeğer omega-3 seviyeleri, Cave (100) tarafından gözden geçirildiği gibi, tümör gelişimine karşı azaltılmış veya korunmuştur. Omega-6 ile karşılaştırıldığında, balık yağından uzun zincirli Omega-3, sıçanlarda kolon kanserine karşı korunmuştur (101). Konjuge linoleik asit (CLA) ve konjuge linolenik asidin (CALA) kültürlenmiş insan tümör hücreleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran Igarashi ve Miyazawa (102) tarafından yapılan yeni bir çalışma, CALA'nın insan tümör hücrelerine CLA'dan daha sitotoksik olduğunu bulmuştur. DHA, deney hayvan modelinde kanserin gelişmesinde rol oynayan transkripsiyon faktörü aktivatör protein 1'in (AP-1) inhibe edilmesinde EPA'dan daha etkili olmuştur (99).

Bununla birlikte, insan çalışmaları hakkında az sayıda yayın vardır. Uzun zincirli Omega-3 yüksek yağlı balık tüketimi, 6272 erkekte İsveç'ten yapılan popülasyona dayalı prospektif bir çalışmada prostat kanseri riskini azaltmıştır (103). Orta derecede ya da yüksek miktarda balık yiyen erkekler, balık yemeyen erkeklere göre 2-3 kat daha düşük bir prostat kanseri sıklığına sahiptir. Finlandiya'dan yapılan ikinci bir prospektif kohort çalışması, 9959 erkekte ve kadınlarda başlangıçta tanı konulan kanserden bağımsız olarak diyetsel yağ ve kolesterol düzeylerinin kolorektal kanser riski üzerindeki etkilerini bildirmiştir (104). Temel bilgiler 1967-1972 yıllarında deneklerden toplanmış ve 1999'un sonunda 109 kolorektal kanser vakası belgelenmiştir. Diğer karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesinden sonra, yüksek kolesterol alımı artmış kolorektal kanser riski ile ilişkiliyken, toplam yağın doyunluğu, doymuş yağ, tekli doymamış yağ ve PUFA, kolorektal kanser riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili değildir.

Nöropsikiyatrik bozukluklar

Manik-depresif hastalık (bipolar bozukluk), depresyon ve şizofreni yaygın nöropsikiyatrik bozukluklardır. Olgu kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçlar ve klinik yollar uzun zincirli omega-3'ün nöropsikiyatri performansında düzenleyici bir

rol oynadığını göstermiştir. Daha düşük bir serum / plazma kolesterol konsantrasyonunun, artan intihar ve depresyon riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (105).

Omega-3'ün nöropsikiyatrik bozukluklarda önerilen etki mekanizmaları arasında, hücre membranlarının, ikincil habercilerinin ve protein kinazların biyofiziksel özellikleri üzerindeki etkileri ile nörotransmitter reseptörleri ve G-proteinleri üzerindeki etkiler sayılabilir (105). Sinaptik membranların biyofiziksel özellikleri, nörotransmitter biyosentezini, sinyal transdüksiyonunu, serotonin alımını, a-adrenerjik ve serotonerjik reseptörlerin bağlanması ve monoamin oksidaz aktivitesini doğrudan etkiler.

Bu faktörlerin tümü nörobiyolojide uzun zincirli omega-3'ün rolüne dahil edilir. EPA'nın, şizofreni hastalarında fosfolipid anormalliklerini PUFA-spesifik fosfolipaz A2'nin inhibisyonu yoluyla, PUFA'yı fosfolipidlerin sn-2 pozisyonundan uzaklaştıran bir enzim veya bir yağ asidi CoA ligazının aktivasyonu ile tersine çevirebileceği bildirilmiştir (106). Omega-3'ün Nacylethanolamines (NAEs) ve 2-asilgliseroller vasıtasıyla da çalışması mümkündür, çünkü bu lipidler beyinde bulunan kannabinoid reseptörleri için endojen ligandlardır (107).

Obezite

1,3-DAG tüketimi, plazma TAG konsantrasyonlarında TAG tüketiminden daha küçük bir postprandiyal artışa neden olur (108). Ayrıca, erişkinlerde kısa ve uzun süreli DAG tüketimi kilo kaybı ile ilişkilidir (109). Yüksek sukrozlu bir diyetle beslenen farelerde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, diyet TAG'ın ALA açısından zengin 1,3-DAG ile değiştirilmesinin etkileri incelenmiştir (ALA, yağlı asil gruplarının% 61'ini sağlamıştır). Serum leptin ve insülin seviyeleri yüksek TAG grubunda 20 haftalık bir süre boyunca artmıştır. Bununla birlikte, ALA açısından zengin 1,3-DAG ile diyet TAG'ın% 3'ünün (a / a) değiştirilmesi, vücut ağırlığı ve viseral yağın azalmasına ve daha düşük serum insülin ve leptin düzeylerine neden olmuştur (110). Kalori kısıtlı diyetler üzerinde yapılan bir çalışmada, 12-16 hafta boyunca ALA açısından zengin DAG (% 49 ALA içeren) içeren 2.5-3.7 g / gün tüketenlerin vücut yağ bölgesinde önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. 6-12 hafta

boyunca 2 g/gün ALA bakımından zengin bir DAG (% 59 ALA içeren) kullanan insanlarda ikinci bir çalışma, çok düşük yoğunluklu lipoproteininde (VLDL) belirgin bir azalma olan visseral yağ bölgesinde önemli bir azalma göstermiştir. TAG seviyeleri ve dinlenme oksijen tüketim oranlarında önemli bir artış göstermiştir. Yazarlar, visseral yağ bölgesindeki azalmanın TAG sentezinin azalması ve yağ asitlerinin oksidasyonunun artması neticesinde olduğu sonucuna varmışlardır (111).



5-METOT VE MATERYAL

Öncelikle çalışmamıza başlamadan önce İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'ndan onay alınmıştır. Çalışmamız Temmuz 2018 tarihlerinde Elit eczanesine ilaçlarını almak üzere müracaat eden, hiperlipidemi teşhisi konulmuş 40 yaş üstü yetişkin hastalar ile görüşülerek başlamıştır. Öncelikle hastalar hiperlipidemi hastalığı ve Omega 3 besin takviyesi konusunda genel olarak bilgilendirilmiştir. Çalışmada kullanılması öngörülen Omega 3 besin takviyesinin içeriği, önerilen kullanım şekli, beklenen etkileri ve yan etkileri konusunda hastalarla görüşülmüştür. Bu bilgilendirmelerden sonra çalışmaya katılmak isteyen 56 hiperlipidemik hasta belirlenmiştir. Belirlenen bu hastalardan çalışmaya başlamadan önce bir sağlık kuruluşunda kan örneği vererek serum HDL, LDL ve Trigliserit tayinlerini yaptırmaları istenmiştir. Tahlil sonuçlarıyla birlikte Elit eczanesine tekrar müracaat eden hastalara 3 ay boyunca kullanılmak üzere Omega 3 balık yağı içerikli besin takviyeleri verilmiştir. Hastaların bu süre zarfında beslenme ve yaşam şekillerinde herhangi bir değişiklik yapmamaları istenmiştir. Çalışma süresince hastalarla iletişimde kalınarak besin takviyesinin kullanımı ve varsa hastada görülen etkileri konusunda hastalar takip edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan 4 kişi besin takviyesine bağlı gastrointestinal yan etkilerden (mide ağrısı, kabızlık, ishal) yakılarak çalışmadan ayrılmıştır. Besin takviyesini 3 ay boyunca düzenli kullanmaya devam eden 52 yetişkin hastadan ise çalışma sonunda tekrar kan örneği vererek serumda HDL, LDL ve Trigliserit seviyelerinin analiz ettirilmesi istenmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastalar daha önceden hiperlipidemi teşhisi konmuş ve ilaç tedavisi altında düzenli takip edilen hastalardır. Hastaların tümü belirli zaman aralıklarında kan örneği vererek serum HDL, LDL ve Trigliserit değerlerini kontrol ettirmektedir. Hastalar çalışma süresince kullanmakta oldukları statin grubu ilaçlarını almayadevam etmişlerdir. Çalışmamız kapsamında elde edilentest sonuçlarının Omega-3 takviyesinden kaynaklı olup olmadığını anlayabilmek için tüm hastaların sadece ilaç tedavisi altında oldukları zaman aralığında yaptırdığı test sonuçları da ayrıca incelenmiştir. Çalışmamızdan önce yapılan test sonuçlarındaki değer

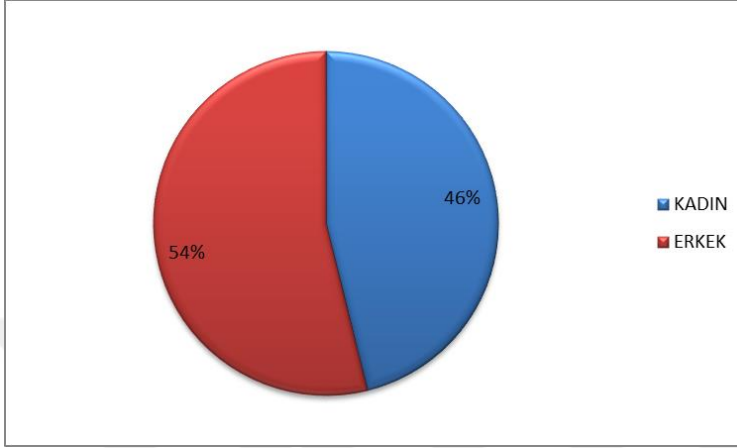
farklılıklarına bakılarak bizim elde ettiğimiz sonuçların Omega-3 yağ asitlerinin aktif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada kullanılan besin takviyesi 1200 mg (780mg Balık yağı + 252 mg DHA+ 384 mg EPA) 'lık kapsül şeklindedir (Ocean Plus).Bileşiminde küçük cins soğuk su balıklarının yağları kullanılmaktadır. Balık yağının kalitesi ve saflığı her partide bağımsız bir laboratuvar olan IFOS (International Fish Oil Standarts) tarafından test edilmektedir. Ocean Plus' ın ağır metallere arındırıldığı ve Dünya Sağlık örgütü değerlerinden 10 kat saf olduğu her partide tescillenmektedir. Ayrıca Ocean Plus kapsüllerde, doğal trigliserid formdaki omega 3 yağ asitleri kullanılarak yüksek biyoyararlanım garantilenmektedir.Çalışmaya katılan hastalarda önerilen kullanım şekli sabah kahvaltıdan sonra 1 kapsül alınmasıdır.

Tüm bu veriler ışığında çalışma sonucunda elde edilen bulguların istatistik hesaplamaları SPSS 25 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler ‘ortalama±standart sapma’ olarak ifade edilmiştir ($X \pm SD$). Ortalamaların ve standart sapmanın hesaplanması için ANOVA testi kullanılmıştır. Ayrıca veriler için dağılım grafiği hazırlanmıştır.

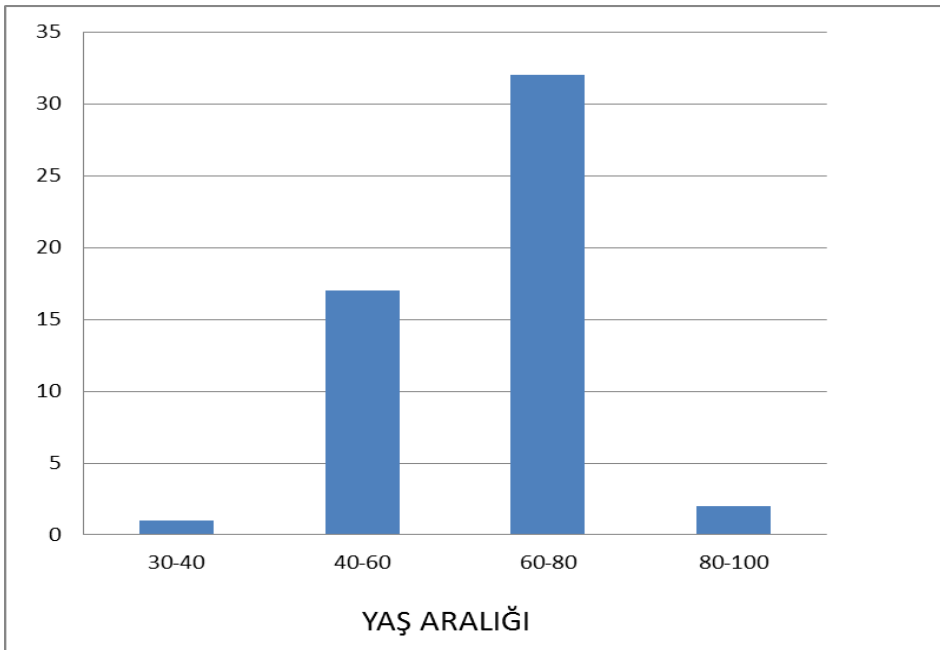
6-BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalarla ilgili demografik veriler Şekil 6.1 ve 6.2 'de gösterilmiştir. Hastaların %54 'ünü erkekler, %46 'sını kadınlar oluşturmaktadır.



Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet dağılım grafiği

Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğu 40-80 yaş aralığında bulunmaktadır (Şekil 6.2). Bireylerden erkeklerin yaş ortalaması $64,14 \pm 11,8$, kadınların yaş ortalaması ise $64,12 \pm 6,15$ olarak bulunmuştur.

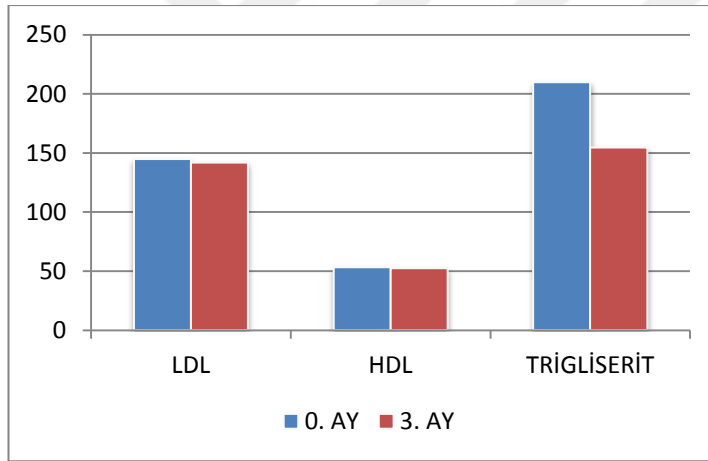


Şekil 6.2. Hastaların yaş dağılımı grafiği

Yapılan çalışmada elde edilen veriler Tablo 6.1 ve Şekil 6.3 'de verilmiştir. Balık yağı tedavisi yapılan hastalarda LDL seviyelerinde %2 ve Trigliserit seviyelerinde % 26 düşüş görülmüştür. Fakat HDL seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

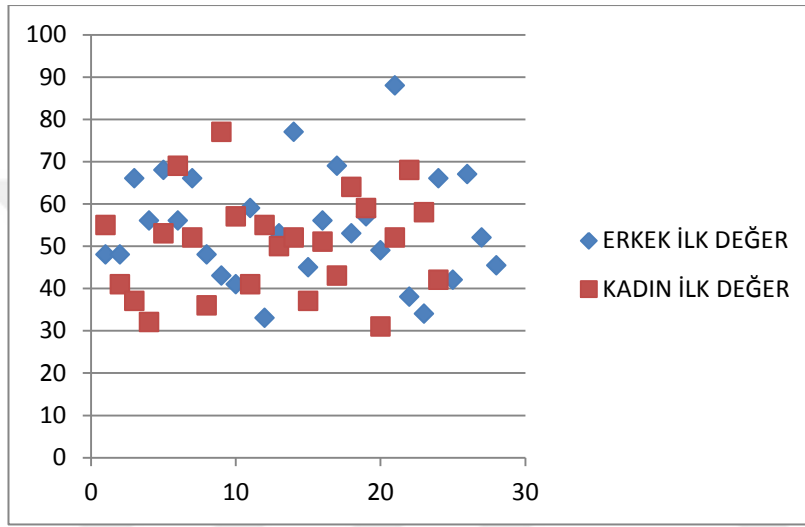
Tablo 6.1. Serum LDL, HDL ve Trigliserit seviyeleri

	0. AY	3. AY
LDL	144,77±6,90	141,70±5,5
HDL	53,36±1,75	52,37±1,57
TRİGLİSERİT	209,70±19,1	154,43±8,9

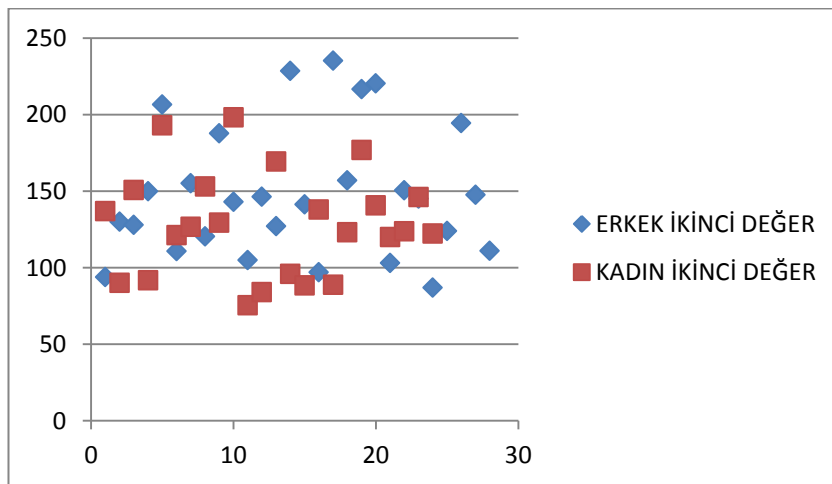


Şekil 6.3 Serum LDL, HDL ve Trigliserit seviyeleri

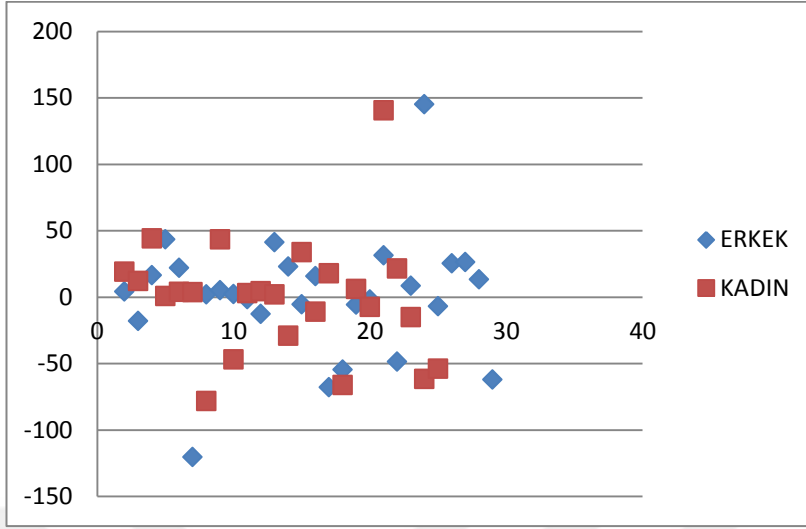
Çalışma kapsamında erkeklerde ve kadınlarda omega-3 kullanımı öncesi ve sonrasında elde edilen verilerde değerlendirilmiştir. Sonuçta elde edilen verilerle ilgili dağılım grafikleri aşağıda bulunmaktadır. Dağılım grafiklerine göre LDL ve HDL seviyelerinde kadın ve erkek katılımcılar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. TG seviyelerinde ise kadın katılımcılarda erkeklere göre daha fazla düşüş gözlemlenmiştir.



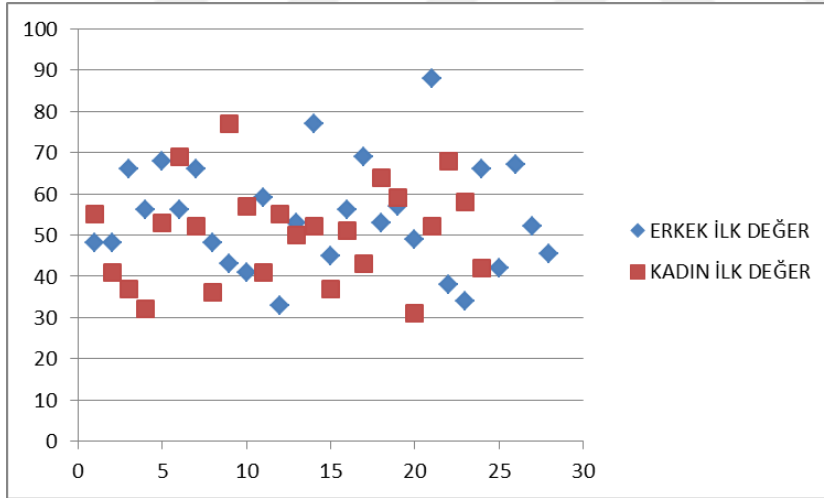
Şekil 6.4. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanılmadan önce ölçülen LDL değer dağılımları



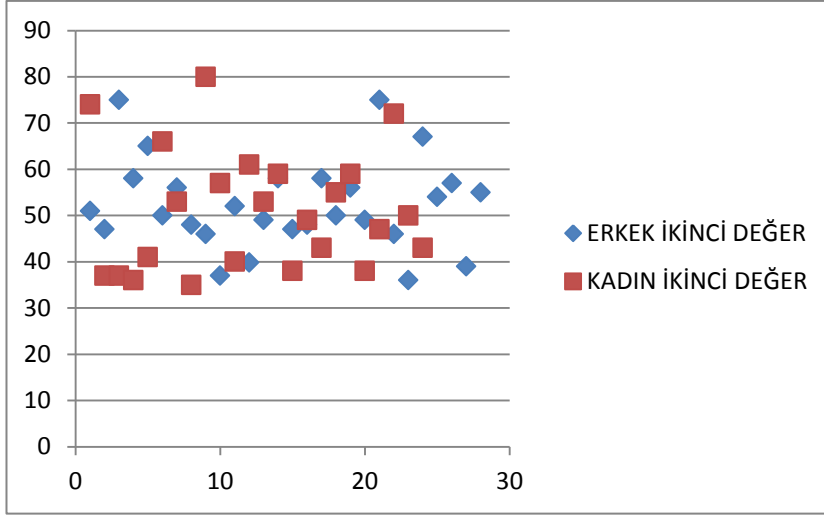
Şekil 6.5. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanımı sonrası ölçülen LDL değer dağılımları



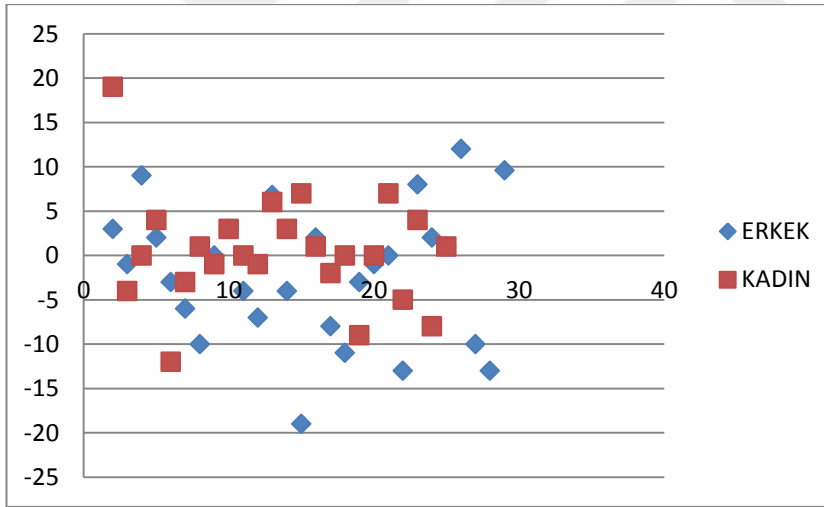
Şekil 6.6. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanım öncesi ve sonrası ölçülen LDL değer farkının dağılımları



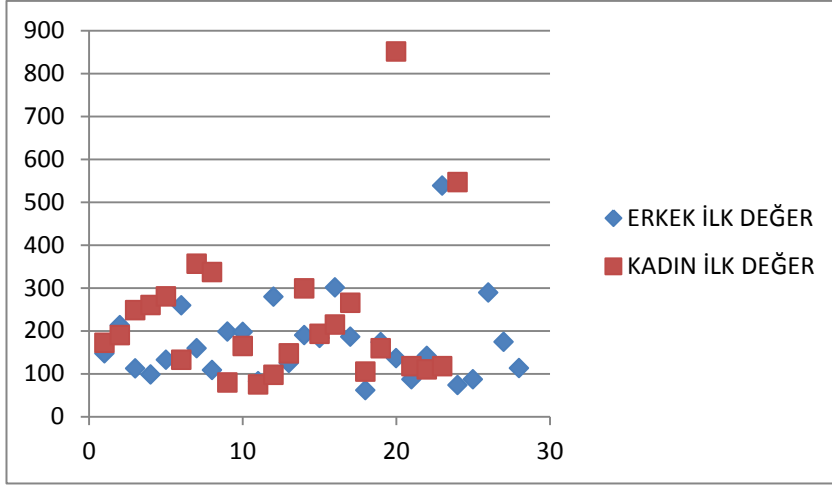
Şekil 6.7. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanılmadan önce ölçülen HDL değer dağılımları



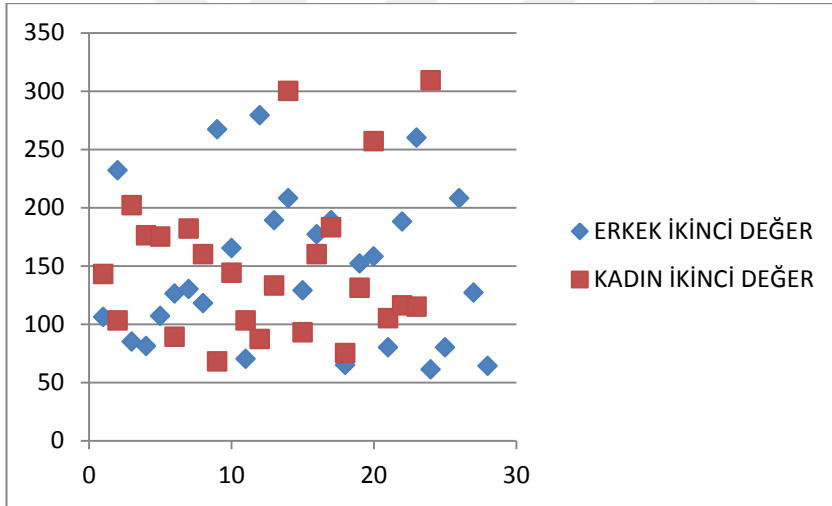
Şekil 6.8. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanımı sonrası ölçülen HDL değer dağılımları



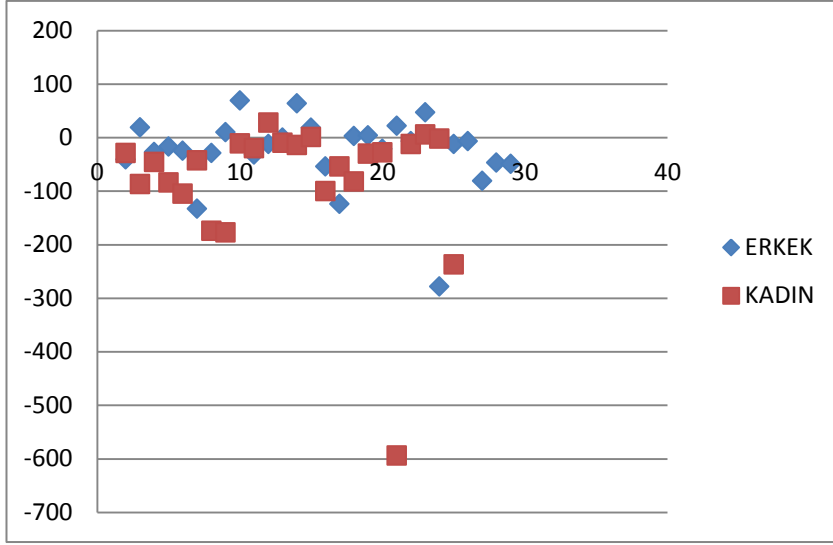
Şekil 6.9. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanım öncesi ve sonrası ölçülen HDL değer farkının dağılımları



Şekil 6.10. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanılmadan önce ölçülen TG değer dağılımları



Şekil 6.11. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanımı sonrası ölçülen TG değer dağılımları



Şekil 6.12. Kadın ve erkek katılımcılarda Omega-3 kullanım öncesi ve sonrası ölçülen TG değer farkının dağılımları

7-TARTIŞMA

Omega-3 yağ asitlerinin insan sağlığı ve hastalığında önemli rol oynadığı daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir. Omega-3 yağ asitleri uzun zincirli alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) içerir. Omega-3 yağ asitleri günlük diyet yağ alımının sadece küçük bir yüzdesini oluşturur ve iki ana besin kaynağı olan bitki ve balıktan elde edilir. Ceviz, keten tohumu ve kanola bitki yağları omega-3 yağ asidi içerir (112,113).

Omega-3 membran protein fonksiyonunu, hücrel sinyalleme ve gen ekspresyonunu modüle ettikleri hücre zarlarına dâhil edilir. Diyet omega-3 yağ asitleri, hücre zarlarına dâhil edilmek üzere omega-6 yağ asitleri ile rekabet eder. Omega-3 yağ asitlerinin varlığı, antiinflamatuvar prostaglandinlerin salgılanmasını ve daha az kuvvetli lökotriyenleri hızlandırır, bu da daha az enflamatuvar mediatörlerin bulunduğu bir çevreye geçişi sağlar. Bu proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkiler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri arasındaki birincil farmakolojik farkı temsil eder (113).

Anti-inflamatuvar aktivitelerine ek olarak, çok uzun zincirli omega-3 yağ asitleri, kardiyovasküler hastalık için çeşitli risk faktörleri üzerinde iyi tanımlanmış etkilere sahiptir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar EPA ve DHA'nın kardiyovasküler yararlarını destekler. Omega-3 yağ asitlerinin kardiyoprotektif etkileri; trigliserit (TG) seviyelerinin azaltılması, aterosklerotik plakların zayıflaması, Antidisitmik, antitrombotik ve antiinflamatuvar etkilerin uygulanması, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının düşürülmesi ve endotel fonksiyonunda iyileşme olarak tanımlanır (114-120).

Çalışmamızda omega-3 yağ asidinin HDL, LDL ve TG üzerine olan etkisi kadın ve erkek hastalar üzerinde incelenmiştir. Çalışmada kadın ve erkek yaş ortalama değerleri benzerdir. Ayrıca genellikle 40 ve 80 yaş arası katılımcılar yer almıştır.

Omega-3'ün lipit profili üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kadın ve erkeklerde TG, HDL ve LDL seviyeleri değerlendirilmiş ve kadın ve erkekler arasında herhangi bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda ise elde

edilen veriler değerlendirildiğinde HDL ve LDL değerlerindeki omega-3 kullanım sonrası farkta kadın ve erkek katılımcılar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. TG verileri değerlendirildiğinde ise kadın katılımcılarda TG seviyesindeki düşüş ortalaması erkeklere göre daha fazla bulunmuştur. Literatür çalışmalarında TG seviyelerinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Bu durum Omega-3 kullanımında TG seviyelerindeki ortalama düşüşün kadınlarda daha fazla olmasının nedeni olabilir.

Araştırmalar boyunca, balık yağı tüketiminin trigliserit düzeylerine etkisi ve hem kullanılan balık yağı miktarı hem de başlangıç trigliserit seviyeleri arasında önemli ve bağımsız bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Son 20 yılda, TG düzeylerinde ortalama erkeklerde 3 mg/dL ve kadınlarda 5 mg/dL' küçük bir artış bildirilmiştir, bu da obezite, insülin direnci ve tip-2 diyabet mellitus insidansının artışı yansıtmaktadır. Çalışmalar arasında, 1 g/gün balık yağı dozunda her artış, yaklaşık 8 mg/ dL'lik trigliseritlerde bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, ortalama bazal trigliserit seviyesindeki her 10 mg/dL'lik artış, balık yağı tüketiminden sonra trigliseritlerde ilave 1,6 mg/dL azalma ile ilişkilendirilmiştir (121,122).

Bununla birlikte, balık yağı dozu ve başlangıç trigliserit seviyeleri birbiriyle etkilemiştir. Düşük taban trigliseritleri (örn., 60 mg / dL) ile yapılan çalışmalarda balık yağı dozunun küçük bir etkiye sahip olduğu tahmin edilmiştir (ör., -2 mg / dL başına). Yüksek bazal trigliseritler (örneğin, 294 mg / dL) ile yapılan çalışmalarda daha yüksek balık yağı dozunun daha büyük bir etkiye sahip olduğu tahmin edilmiştir (ör., ek g balık yağı başına -19 mg / dL). Çalışma süresinin ve çalışma kalitesinin de tedavi etkisi ile ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur (121,122).

Amerikan Kalp Derneği, TG seviyelerini düşürmesi gereken hastalar için 2 ila 4 g/gün EPA ve DHA önermektedir (123). Daha yakın zamanlarda, Endokrin Derneği omega-3 yağ asitlerinin tek başına orta ya da yüksek TG düzeyleri olan hastalar için bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (124).

Literatürde yapılan çalışmalar sonucunda Omega-3 yağ asitlerinin plazma TG seviyelerini % 25 ila % 34 oranında düşürdüğü bildirilmiştir. Omega-3 yağ asitleri ile

ilgili çalışmalar, genellikle, etil esterler ya da TG'ler gibi doğal formlar halinde uygulandıktan sonra emilim açısından önemli bir farklılık göstermemiştir (125).

Farklı balık yağı dozlarını karşılaştıran dört çalışmalar sonucunda, en yüksek balık yağı dozunu tüketen kişilerde trigliseritlerdeki en büyük net düşüşün meydana geldiği bildirilmiştir. Benzer bir çalışma, balık trolnn denekler arası bazal trigliserit düzeylerinin art arda daha yüksek sıralarında daha büyük etkilerini bulmuştur (126). Balık yağı tüketimlerinin süresinin etkisi, farklı zaman noktalarındaki sonuçları bildiren dört çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır (127,128). Literatürde yapılan çalışmalara paralel olarak alışamızda da trigliserit seviyeleri omega-3 kullanımı sonucunda anlamlı bir Şekilde düşüşü göstermiştir.

HDL kolesterolünü bildiren çalışmaların değerlendirilmesi, kontrol kollarındaki deneklerin başlangıç düzeyinden HDL düzeylerinde daha büyük (pozitif) bir değişim geçirdiği müdahalelerin, balık yağı tüketiminden sonra deney grubunda HDL'de daha küçük bir net artış olduğunu bildirdiklerini ortaya koymuştur. Bu muhtemelen balık yağının, HDL düzeyleri zamanla azalacak insanlarda HDL seviyelerini yükseltmede etkili olabileceğini göstermektedir (122).

Yapılan bir çalışmada, ortalama HDL düzeyinin 6 mg/dL arttığı ve HDL zerindeki net etkinin, çalışmalar boyunca ortalamadan daha küçük olduğu görülmüştür. alışmalar boyunca balık yağı tüketiminin toplam kolesterol üzerinde önemli bir etkisi olmamasına rağmen, başlangıçtaki toplam kolesterol tedavi etkisiyle ilişkili bulunmuştur. Başlangıç toplam kolesterolndeki her 10 mg/ dL'lik artış, balık yağından sonra ilave 0.8 mg / dL'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bizim alışmamızda ise HDL düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (122).

Finnegan ve ark. (129)'nın yaptığı çalışmada plazma LDL- veya HDL-kolesterol konsantrasyonları üzerinde ALA kullanımının anlamlı bir farklılığı bulunmamıştır. Bu çalışmada kullanılan düşük EPA + DHA alımları göz önüne alındığında, 1,7 g / gün EPA + DHA müdahalelerinden sonra toplamda ve LDL kolesterolünde daha büyük bir artış yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Chan ve ark. (130), 3-4 g / gün ortalama EPA + DHA alımıyla 32 paralel denemede yaptığı analizinde, omega-3'n toplam kolesterol konsantrasyonlarında artışa neden

olmadığı, ancak LDL kolesterol konsantrasyonlarının ortalama olarak % 5 artış olduğu sonucuna varmıştır. Mevcut çalışmada kullanılan balık yağı karışımı DHA açısından zengin olup, DHA-toEPA oranı 1.5: 1'dir. EPA ve DHA'nın farklı etkilerine ilişkin bir çalışmada, DHA ile desteklendikten sonra EPA olmayan LDL kolesterolünde % 8'lik bir artış bildirilmiştir (131). Bununla birlikte, balık yağı ile gözlemlenen LDL kolesterolündeki artış, LDL partiküllerinin daha büyük ve daha az yoğun hale gelmesiyle ilişkilendirilmiştir ve bu da azalan aterosklerotik risk ile sonuçlanmıştır. Diğer bir çalışmada 1,7 g / gün EPA + DHA grubundaki artmış bir LDL: apo B'ye doğru eğilim LDL-kolesterol konsantrasyonlarındaki bir artışın olası olumsuz etkilerine karşı artan LDL partikül büyüklüğünü yansıtabileceği vurgulanmıştır (132,133).

Harris ve ark. (134) balık yağının TG düzeylerini azalttığını, LDL düzeylerini artırdığını, HDL düzeylerini ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Wilt ve ark. (135) kombine hiperlipidemisi olan erkeklerde balık yağı tedavisinin TG düzeylerinin anlamlı azalttığını ama TK ve LDL düzeylerinin sırasıyla %4.8 ve %9.1 oranında artırdığını bildirmişlerdir. Harris yaptığı çalışmada (136) 4 gr/gün balık yağının TG düzeylerini %25-30 azalttığını LDL düzeylerini %5-10, HDL düzeylerini %1-3 artırdığını bildirmiştir. Lewis ve arkadaşları (137) yaptıkları metanalizde omega-3 yağ asidinin TG, TK, VLDL ve LDL düzeylerini sırasıyla %29, %11,6, %30,2 ve %32,5 oranlarında azalttığını, HDL düzeylerini %10 oranında artırdığını bildirmişlerdir.

Özkan ve Koca (138)'nin yaptığı çalışmada balık yağının TG'i daha belirgin olmak üzere, TK ve LDL düzeylerini azalttığını, HDL düzeyini ise artırdığını gözlemlemişlerdir. Literatür genel olarak değerlendirildiğinde bazı çalışmalarda LDL seviyesinin azaldığı bazıları ise arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise LDL seviyelerinde az miktarda düşüş görülmüştür.

8-SONUÇ

Yapılan çalışmada omega-3 balık yağı içerikli besin takviyesinin hiperlidemik hastalar üzerine etkisini incelemek amacıyla serumda HDL, LDL ve Trigliserit seviyeleri incelenmiştir. Elde edilen veriler genel olarak literatürle uyum sağlamıştır. Serum lipit konsantrasyonlarında meydana gelen iyileşmenin omega -3 ün aktif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca HDL seviyesinde anlamlı bir farklılık olmamasının seçilen dozun ve çalışma süresinin neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılacak diğer çalışmalarda özellikle Omega-3 dozu ve kullanım süresi ile ilgili etkenlerin değerlendirilmesinin daha etkili sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastaların yaş ve cinsiyet dışındaki demografik özelliklerinin de daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirmeye dâhil edilmesinin önemli olabileceği vurgulanmaktadır.

9-KAYNAKLAR

1. Amit G, Vandana S, Sidharth M. Hyperlipidemia: An Updated Review. *Inter J of Biopharma & Toxicol Res* 1:81-89; 2011.
2. Ankur R, Nidhi D, Seema R, Amarjeet D, Ashok K. Hyperlipidemia- a Deadly Pathological Condition. *Inter J Curr Pharma Res* 4:15-18;2012.
3. Virchow RP, Thrombose IG. In *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt-am-Main, Meidinger Sohn & Company, S 458-564; 1856.
4. Barbara GW, Joseph TD, Terry LS, Cindy H. *Pharmacotherapy Handbook*, 6th ed. McGraw-Hill publications, p. 92-96; 2005.
5. Giorgio R, Francesco P, Rodolfo P, Duilio P. eds. *Therapeutic selectivity and risk/benefit assessment of hypolipidemic drugs*. Raven Press: New York; 1982.
6. Goodman, Gilman. Eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. Macmillan Publishing Company, New York; 1970.
7. Costel P. Molecular pathways and agents for lowering LDL-cholesterol in addition to statins. *Pharmol Ther* 126:263-78;2010.
8. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulations* 31:321-7; 1965.
9. Jain K, Kathivarin MK, Rahul S, Chamanlal J. The biology and chemistry of hyperlipidemia. *Bioorg Med Chem* 15:4674-99;2007.
10. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:259-78;1990.
11. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 78:117-41;1994.
12. Fries ED. Hypertension and atherosclerosis. *Am J Med* 46:735-40;1969.

13. Brown DF, Kinch SH, Doyle JT. Serum triglycerides health and in ischemic heart disease. *New Eng J Med* 1965;273:947-527.
14. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. *Circulation* 34:679-97;1966.
15. Page IH, Stamler J. Diet and coronary heart disease. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 37:119-30;1968.
16. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Thickening of walls of arterioles and small arteries in relation to age and smoking habits. *New Eng J Med* 278:980-4;1968.
17. Selzer CC. An evaluation of the effect of smoking on coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 203:1193-2001;1968.
18. Keys A, Kimura NK, Kusukawa A, Bronte-Stewart B, Larson N, Keys MH. Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles. *Ann Intern Med* 48:83-94;1958.
19. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Vann B, Buzina R, Djordjevic BS, et al. Coronary heart disease, overweight and obesity as risk factors. *Ann Intern Med* 77:15-27;1972.
20. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoprotein and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 74:1-12;1971.
21. Carlson LA, Bittiger LE. Ischemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. *Lancet* 1:865-68;1972.
22. Albrink MJ, Meiges WJ, Man EB. Serum lipids, hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 31:4-23;1961.
23. Avogaro P, Cazzolato G. Familial hyper-HDL-(α)-cholesterolemia. *Atherosclerosis* 22:63-7;1975.
24. Gordon T. High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 62:707-14;1977.

25. Heiss G. The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. *Circulation*;62:116-36.1980.
26. Adams GH, Schumaker VN. The polydispersity of human low density lipoproteins. *Ann NY Acad Sci*;164:130-46.1969.
27. Shen MS, Krauss RM, Lindgren FT, Forte TM. Heterogeneity of serum low-density lipoproteins in normal human subjects. *J Lipid Res*;22:236-44.1981.
28. The coronary drug project. Findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group. *J Am Med Assoc*;226:652-7,1973.
29. Wouters K, Shiri-Sverdlov R, Van Gorp PJ, Van Bilsen M, Hofker MH. Understanding hyperlipidemia and atherosclerosis: Lessons from genetically modified apoe and ldlr mice. *Clin Chem Lab Med*;43:470-9,2005.
30. Gao W, He HW, Zhao H, Xiao-Qing Lian XQ, Wang YS, Zhu J, et al. Plasma levels of lipometabolism related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease. *Lipids Health Dis*;11:55,2012.
31. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. *Semin Nephrol*;23:406-11,2003.
32. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*;8:453-63,2009.
33. Gupta R, Mohan I, Narula J. Trends in coronary heart disease epidemiology in India. *Ann Global Health*;82:307-15,2016.
34. Keane WF, Peter J, Kasiske BL. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory. *Kidney Int*;38:134-41,1992.
35. Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolaemia and its management. *Br Med J*;337:993,2008.

36. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH. Primary prevention of coronary heart disease. *Circulation*;97:1876-7,1998.
37. Olofsson SO, Stillemark-Billton P, Asp L. Intracellular assembly of VLDL. Two major steps in separate cell compartments. *Trends Cardiovasc Med*, 10, 338-345,2000.
38. Nirosha K, Divya M, Vamsi S, Sadiq M. A review on hyperlipidemia. *IJNTPS*, 4, 81-92, 2014.
39. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res*, 38, 2173-2192,1997.
40. Dipro TJ. *Pharmacotherapy, A pathophysiological approach*, 6th ed, The McGraw Hill companies, Inc. 435.
41. National cholesterol education program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation*;89:1333-445,1994.
42. AAFP. Endocrine Society releases guidelines on diagnosis and management of hyperglyceridemia. *Am Fam Physician*;88:142-4,2013.
43. Adopted from “Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report”. *Pediatrics*;128:1-72,2011.
44. The coronary drug project.: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J Am Med Assoc*;231:360-81,1975.
45. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S. Statins and all cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*, 2010, 170(12), 1024–1031.
46. Tarabilda EF. *Ayurveda revolutionised*. Lotus Press: India; 1998.
47. Manjiri AN, Vyas SN, Baghel MS, Ravishanker B. Randomized placebo-controlled trial of mustadi ghanavati in hyperlipidemia. *AYU*;31:287-93,2010.

48. Singh BB, Vinjamury SP, Der-Martirosian C, Kubik E, Mishra LC, Shepard N, et al. Ayurvedic and collateral herbal treatments for hyperlipidemia: a systematic review of randomised controlled trials and quasiexperimental designs. *Alternative Ther Health Med*;13:22-8,2007.
49. Edeoga HO, Okwu DE, Mbaebie BO. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *Afr J Biotechnol*;4:685-8,2005.
50. Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000-2003. *J Sci Med Sport*;7:6-19,2004.
51. Cunningham AB. An investigation of the herbal medicine trade in Natal/Kwa Zulu. Investigational Report No: 29, Institute of Natural Resources, University Natal, Pietermaritzburg; 1988.
52. Muramatsu K, Fukuyo M. Effect of green Tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol feed rats. *J Nutr Sci Vitaminol*;56:509-20,1986.
53. Ma H, Shieh K. Cholesterol and Human Health. *The Journal of American Science* ;2(1):46-50, 2006.
54. Tabas I. Cholesterol in health and disease. *J Clin Invest*;110:583-90,2002.
55. Stryer L. *Biochemistry*. W. H. Freeman and Company. New York:284-7,1988.
56. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere D, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner B, Mercuri M, Van Trotsenburg AS, Bakker HD, Kastelein JJ. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With Simvastatin. *Circulation*;106:2231-7,2002.
57. Lin M, Chen T. Reduction of cholesterol by *Lactobacillus Acidophilus* in culture broth. *Journal of Food and Drug Analysis*; 8:97-102,2000.

58. Ma H. Concept and protocol to isolate cholesterol-reducing bacteria from carnivores. *Nature and Science*;2(4):11-7,2004.
59. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*; 43: 1791-1796,2004.
60. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*; 173: 1-12,2004.
61. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*; 37: 1053-1059,2001.
62. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara. 129-163,1997.
63. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *InternMed*; 250: 105-120,2001.
64. Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 20: 259-265,2000.
65. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: antiinflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev*; 2: 332-338,2003.
66. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*; 85: 544-548,2001.
67. Danesh J, Collins R, Thijss V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*; 38:1959-66,2007.

68. Harpe PC, Young IS, Evans AE. Effect of moderate alcohol consumption on lipoprotein concentrations. The reduction is supported by other studies. *Br Med J*; 316:1675,1998.
69. Mozaffarian D, Wu JH: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*; 59: 2047–67,2011.
70. Breslow JL: n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*; 83: 14775–825,2006.
71. Erkkila A, de Mello VD, Riserus U, Laaksonen DE: Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res*; 47: 172–87,2008.
72. Innis SM. Omega-3 fatty acid biochemistry: perspectives from human nutrition. *Military medicine*, 179, 82-87, 2014.
73. Millet S, De Ceulaer K, Raes K, De Smet S, Janssens GP: Lipid profile in the eggs of Araucana hens compared with Lohmann selected Longhorn and ISA Brown hens given diets with different fat sources. *Br Poult Sci*; 47: 294–300,2006.
74. Innis SM: Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res*; 1237: 35–43, 2008.
75. Sprecher H, Chen Q, Yin FQ: Regulation of the biosynthesis of 22:5n-6 and 22:6n-3: complex intracellular process. *Lipids*; 34: S153–6,1999.
76. Nichaman MZ, Olson RE, Sweeley CC: Metabolism of linoleic acid-1-14-C in normolipemic and hyperlipemic humans fed linoleate diets. *Am J Clin Nutr*; 20: 1070–83,1967.
77. Liou YA, King DJ, Zibrik D, Innis SM: Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *J Nutr*; 137: 945–52,2007.

78. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gilles PJ, West SG, Kris-Etherton PM: Dietary alpha-linolenic acid inhibits pro-inflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*; 85: 385–91,2007.
79. Thijssen MA, Mensink RP: Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr*; 82: 510–6,2005.
80. Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP: Compartmental modelling to quantify alpha-linolenic acid conversion after longer term intake of multiple tracer boluses. *J Lipid Res*; 46: 1474–83,2005.
81. Kark JD, Kaufmann NA, Binka F, Goldberger N, Berry EM: Adipose tissue n-6 fatty acids and acute myocardial infarction in a population consuming a diet high in polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*; 77: 796–802,2003.
82. Baylin A, Donovan-Palmer A, Siles X, Dougherty L, Tocco P, Campos H: Fasting whole blood as a biomarker of essential fatty acid intake in epidemiologic studies: comparison with adipose tissue and plasma. *Am J Epidemiol*; 162: 373–81,2005.
83. Baylin A, Kabagambe EK, Siles X, Campos H: Adipose tissue biomarkers of fatty acid intakes. *Am J Clin Nutr*; 76: 750–57,2002.
84. Hodge AM, Simpson J, Gibson RA: Plasma phospholipid fatty acid composition as a biomarker of habitual fat intake in an ethnically diverse cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 17: 415–26,2007.
85. Novak E, Dyer RA, Innis SM: High dietary omega 6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoate acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res*; 1237: 136–45,2008.
86. Ghosh S, Novak EM, Innis SM: Cardiac proinflammatory pathways are altered with different dietary n-6 linoleic to n-3 a-linolenic acid ratios in normal, fat-fed pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 293: H2919,2007.

87. Liou AY, Innis SM: Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomogamma- linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 80: 201–6,2009.
88. Friesen RW, Innis SM: Linoleic acid is associated with lower long-chain n-6 and n-3 fatty acids in red blood cell lipids of Canadian pregnant women. *Am J Clin Nutr*; 9: 23–31,2010.
89. Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TA, Key KJ: Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr*; 82: 327–34,2005.
90. Arterburn LM, Hall EB, Oken H: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *AmJClinNutr*; 83: 1467S–76S,2006.
91. Vidgren HM, Agren JJ, Schwab U, Rissanen T, Hañninen O, Uusitupa MI: Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids*; 32: 697–705,1997.
92. Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, Tsai MY: Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. *Clin Chem*; 52: 2265–72,2006.
93. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, et al: Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 85; 1222–8,2007.
94. Morris MC, Sack F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, 88, 523–533. 1993.
95. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension*, 32, 710–717, 1998.

96. Li D, Mansor M, Zhuo SSR, Woon T, Anthony MA, Sinclair AJ. Omega-3 polyunsaturated fatty acid content of canned meats commonly available in Australia. *Food Austr.*, 54, 311–315, 2002.
97. Svaneborg N, Moller JM, Schmidt EB, Varmin K, Lervang HH, Dyerberg J. The acute effects of a single very high dose of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects. *Lipids*, 29, 145–147, 1994.
98. Frontini MG, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Distribution and cardiovascular risk correlates of serum triglycerides in young adults from a biracial community: the Boga lusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 155, 201–209, 2001.
99. Li D, Bode O, Drummond H, Sinclair AJ. Omega-3 (n-3) fatty acids. *Lipids for functional foods and nutraceuticals*, 13, 225-262, 2003.
100. Cave WT. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in rodent models of breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.*, 46, 239–246, 1997
101. Collett ED, Davidson LA, Fan YY, Lupton JR, Chapkin RS. n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulate oncogenic Ras activation in colonocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 280, 1066–1075, 2001.
102. Igarashi M, Miyazawa T. Newly recognized cytotoxic effect of conjugated trienoic fatty acids on cultured human tumor cells. *Cancer Lett.*, 148, 173–179, 2000.
103. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*, 357, 1764–1766, 2001.
104. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliovaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br. J. Cancer*, 85, 357–361. 2001.
105. Hibbeln JR, Salem NJr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62, 1–9, 1995.


106. Richardson AJ, Easton T, Puri BK. Red cell and plasma fatty acid changes accompanying symptom remission in a patient with schizophrenia treated with eicosapentaenoic acid. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 10, 189–193, 2000.
107. Hillard CJ, Campbell WB. Biochemistry and pharmacology of arachidonylethanolamide, a putative endogenous cannabinoid. *J. Lipid Res.*, 38, 2383–2398, 1997.
108. Taguchi H, Watanabe H, Onizawa K, Nagao T, Gotoh N, Yasukawa T, Tsushima R, Shimasaki H, Itakura H. Double-blind controlled study on the effects of dietary diacylglycerol on postprandial serum and chylomicron triacylglycerol responses in healthy humans. *J. Am. Coll. Nutr.*, 19, 789–796, 2000.
109. Nagao T, Watanabe H, Goto N, Onizawa K, Taguchi H, Matsuo N, Yasukawa T, Tsushima R, Shimasaki H, Itakura H. Dietary diacylglycerol suppresses accumulation of body fat compared to triacylglycerol in men in a double-blind controlled trial. *J. Nutr.*, 130, 792–797, 2000.
110. Hase T, Mizuno T, Onizawa K, Kawasaki K, Nakagiri H, Komine Y, Murase T, Meguro S, Tokimitsu I, Shimasaki H, Itakura H. Effects of α -linolenic acid-rich diacylglycerol on diet-induced obesity in mice. *J. Oleo. Sci.*, 50, 701–710, 2001.
111. Katsuragi Y, Takeda Y, Abe C, Mpri K, Toi T, Takei A, Shimasaki H, Itakura H. Effect of dietary α -linolenic acid-rich diacylglycerol on body fat in man (2): Effects on resting metabolism and fat metabolism. *J. Oleo. Sci.*, 50, 747–752, 2001.
112. Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO, Høy K, Syvertsen C, Nurminiemi M, Hassfeld C, Einerhand A, O'Shea M, Gudmundsen O. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr.*;97(3):550-60,2007.
113. Mosley BS, Hobbs CA, Flowers BS, Smith V, Robbins JM. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas. *J Ark Med Soc*;103(10):247-50, 2007.
114. Nykamp D, Kavanaugh ED, Wenker AP. Vitamins: the wise choice for women with cardiovascular disease. *Consult Pharm.* Jun;22(6):490-502, 2007.


115. Tipoe GL, Leung TM, Hung MW, Fung ML. Green tea polyphenols as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Jun;7(2):135-44. 2007.
116. Houston MC. Treatment of hypertension with nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Jul;5(4):681-91,2007.
117. Machefer G, Groussard C, Vincent S, Zouhal H, Faure H, Cillard J, Radak Z, Gratas-Delamarche A. Multivitamin-mineral supplementation prevents lipid peroxidation during "the Marathon des Sables". *J Am Coll Nutr*. Apr;26(2):111-20, 2007.
118. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*.6(6):461-7; 2004.
119. Nettleton JA, Katz R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*. 105(3):428-40; 2005.
120. Hardman WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy. *J Nutr*. 134:3427S-3430S; 2004.
121. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 189(1), 19-30, 2006.
122. Bradberry JC, Hilleman DE. Overview of omega-3 fatty acid therapies. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(11), 681, 2013.
123. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*;123:2292–2333, 2011.
124. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*;97:2969–2989,2012.
125. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*;106:2747–2757,2002.

126. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Nordoy A. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr*;66:649–59, 1997.
127. Sirtori CR, Crepaldi G, Manzato E, et al. One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations. *Atherosclerosis*;137:419–27,1998.
128. Hanninen OO, Agren JJ, Laitinen MV, Jaaskelainen IO, Penttila IM. Dose-response relationships in blood lipids during moderate freshwater fish diet. *Ann Med*;21:203–7,1989.
129. Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, et al. Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr*;77:783–95, 2003.
130. Chan JK, Bruce VM, Mc Donald BE. Dietary α -linolenic acid is as effective as oleic acid and linoleic acid in lowering blood cholesterol in normolipidemic men. *Am J Clin Nutr*;53:1230–4, 1991.
131. Mori TA, Burke A, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr*;71:1085–94,2000.
132. Sorensen NS, Markmann P, Hoy C-E, van Duyvenvoorde W, Princen HMG. Effect of fish oil enriched margarine on plasma lipids, low density lipoproteins particle composition, size and susceptibility to oxidation. *Am J Clin Nutr*;68:235–41,1998.

133. Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, Nestel PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidisability and uptake by macrophages. *J Lipid Res*;36:473–84, 1995.
134. Harris WS, Dujovne CA, Zucker M, Johnson B. Effects of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients. A placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 109:465-470, 1988.
135. Wilt TJ, Lofgren RP, Nichol KL, et al. Fish oil supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolemia. Results of a randomized, placebocontrolled crossover study. *Ann Intern Med*; 111: 900-905, 1989.
136. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*; 65: 1645-1654, 1997.
137. Lewis A, Lookinland S, Beckstrand RL, Tiedeman ME. Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review. *Am Acad Nurse Pract*; 16: 384-395, 2004.
138. Özkan Y, KOCA SS. Hiperlipidemi tedavisinde omega-3 yağ asitinin (balık yağı) etkinliği. *Fırat Tıp Dergisi*, 11(1), 040-044, 2006.

10-ETİK KURUL ONAYI

 **MEDİPOL**
UNV İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 10840098-604.01.01-E.21638
Konu : Etik Kurulu Kararı

E-İmzalıdır

02/07/2018

Sayın Gizem ERTEM KOCAMANOĞLU

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Hiperlipidemi hastalarında Omega-3 yağ asitlerinin etkisinin değerlendirilmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 02.07.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 511F0BCBX8 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr






İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hiperlipidemi hastalarında Omega-3 yağ asitlerinin etkisinin değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Gizem Ertem Kocmanoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 371	Tarih: 27/06/2018		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11-ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	GİZEM	Soyadı	KOCAMANOĞLU ERTEM
Doğum Yeri	KARABÜK	Doğum Tarihi	05 / 03 / 1986
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	66331309922
E-mail	gizemkocamanoglu@hotmail.com	Tel	0 532 523 45 93

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	GAZİ ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2007
Lise	DR. BİNNAZ EGE - DR. RIDVAN EGE ANADOLU LİSESİ	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1. Serbest Eczacılık	Elit Eczanesi	2009-	
2. Drog-san İlaç Firması	AR-GE Formülasyon Sorumlusu	2007-2009	
3.			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Sınav Notları

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	61,36	62,55	79,56
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
WINDOWS	İYİ
OFFICE (WORD, EXCEL, POWER POINT)	İYİ

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin