

## KORONER KALP HASTALIĞINDA SERUM YAĞ ASİTLERİ DAĞILIMI

Mehmet H. KÖSEOĞLU<sup>1</sup>, Meral FADİLOĞLU<sup>2</sup>

### DISTRIBUTION OF SERUM FATTY ACIDS IN CORONER ARTERY DISEASE

**Summary:** It is known that atherosclerosis is the main cause of mortality in many countries. There are many studies relevant to the role of blood lipids in atherosclerosis. Whereas the role of fatty acids in this disease is still controversial. It has been believed for a long time that polyunsaturated fatty acids protect from coroner artery disease (CAD). Recently it has been advised by some authors that to replace polyunsaturated fatty acids with monounsaturated fatty acids in diet is beneficial. In this study, we aimed to determine and compare the serum levels of triglycerides, total cholesterol, HDL-, LDL-cholesterol, phospholipids together with saturated and unsaturated total fatty acid percentages in CAD diagnosed patients (Group A, n=30) and control group (Group B, n=28).

We found higher levels of serum triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol and lower levels of HDL-cholesterol in CAD group in comparison with control group. In addition, serum total 14:0, 16:0, 18:1 fatty acids percentages were found to be higher and serum total 18:2ω6 fatty acids lower in CAD group. There was a positive correlation between serum triglyceride and phospholipid levels, and serum total 14:0, 16:0, 16:1, 18:1 saturated and monounsaturated fatty acids and a negative correlation between serum triglyceride and phospholipid levels and serum total 18:2ω6 ve 20:4ω6 polyunsaturated fatty acids in CAD group. In addition, there was a negative correlation between serum total cholesterol and LDL-cholesterol and serum 18:3ω6 polyunsaturated fatty acids in CAD group. There was a positive correlation between serum HDL-cholesterol levels and 20:4ω6 polyunsaturated fatty acids in CAD and control group. These data support the hypothesis that polyunsaturated fatty acids have an antiatherosclerotic effect through regulating the metabolism of blood lipids.

**Key Words:** Coronar artery disease, Fatty acids

**Özet:** Ateroskleroza bağlı ölümler bir çok ülkede mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Kan lipiidlerinin, aterosklerozun gelişimindeki rolü ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, bu hastalığın gelişiminde yağ asitlerinin rolü ise hala tartışmalıdır. Uzun süreden beri poliansatüre yağ asitlerinin ateroskleroza karşı koruyucu olduğuna inanılmıştır. Günümüzde ise bu görüş tartışılmakta, hatta bazı uzmanlar tarafından diyetteki poliansatüre yağ asitlerinin, monoansatüre yağ asitleri ile yer değiştirmesi konusunda görüşler ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, Koroner Kalp Hastalığı (KKH) tanısı konmuş hastalarda (Grup A, n=30) serum glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-, LDL-kolesterol ve fosfolipid düzeyleri ile satüre ve ansatüre total yağ asidi yüzdelerini saptayıp, kontrol (Grup B, n=28) grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

KKH grubunda serum trigliserid, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri ise düşük bulundu. Ayrıca, bu grupta serum 14:0, 16:0, 18:1 total yağ asidi yüzde oranları yüksek, 18:2ω6 yağ asidi yüzde oranları ise düşük belirlendi. Diğer taraftan, KKH grubunda serum trigliserid ve fosfolipid düzeyleri ile total 14:0, 16:0, 16:1, 18:1 yağ asitleri arasında pozitif korelasyon, 18:2ω6 ve 20:4ω6 yağ asitleri arasında ise negatif korelasyon belirlendi. Ayrıca, KKH grubunda serum total ve LDL-kolesterol düzeyleri ile 18:3ω6 yağ asitleri arasında negatif ilişki belirlendi. Öte yandan KKH ve kontrol grubunda serum HDL-kolesterol düzeyleri ile 20:4ω6 yağ asitleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgular, poliansatüre yağ asitlerinin serum lipidlerinin metabolizmasını düzenleyerek, lipid profilini antiaterosklerotik yönde değiştirdiği görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner kalp hastalığı, Yağ asitleri

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı



## GİRİŞ

Günümüzde, Türk toplumunda, KKH sonucu oluşan miyokard infarktüsünün (MI), başlıca ölüm nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin ileride daha da artacağı tahmin edilmektedir. Bu hastalık, genetik faktörlerin yanında, yağ ve kalori içeriği fazla besinlerin aşırı tüketimine, sigara kullanımına, şişmanlık ve durağan bir yaşam biçiminin benimsenmiş olmasına bağlanmıştır (1). Eğer, aşırı beslenme, sigara, hareketsizlik ve stres gibi olumsuz faktörler ortadan kaldırılsa, genetik faktörlere rağmen bu hastalık önemli derecede azaltılabilir. Koroner kalp hastalığına neden olan aterosklerozun, damar duvarına karşı gelişmiş çeşitli zedeleyici etkenlere karşı ortaya çıkan, spesifik koruyucu, yangısal, fibroproliferatif bir yanıt olduğu ileri sürülmektedir. Zedeleyici etkenler arasında, okside olmuş LDL, mekanik zedelenme, homosistein, immünolojik ajanlar, toksinler, viruslar vs, sayılmaktadır (2). Koroner kalp hastalığında temel patoloji, arter lümeninin lipid birikimi ile daralmasıdır. Bu daralma sonucunda, kalp kası dokusuna giden kan akışı bozulmakta ve buna bağlı olarak dokunun oksijenlenmesi sağlanamamaktadır. Oksijenlenmenin azalması ise, iskemi ve infarktüse neden olmaktadır. KKH'nin gelişmesinde genetik, metabolik, diyet ve yaşam şekli gibi bir çok faktörün rolü olduğu gösterilmiştir(1,3). Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada, KKH'nin, plazma lipoproteinleri ve yağ asitleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek kan kolesterol düzeylerinin, MI görülme sıklığı ile doğru orantılı olduğu bir çok araştırıcı tarafından saptanmıştır (1,4,5). Özellikle, yüksek kan LDL (low density lipoprotein) kolesterol ve düşük HDL (high density lipoprotein) kolesterol düzeylerinin anlamlı derecede ateroskleroz gelişimi ile ilgili olduğu, deneysel çalışmalarla da

kanıtlanmıştır (6,7). Bununla birlikte, aterosklerozun gelişiminde hipertrigliserideminin önemi, hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda, kan trigliserid düzeylerinin MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (1,8). Aterosklerozun gelişiminde yağ asitlerinin rolü ise, günümüzde bu alanda önemli tartışma konularından biridir. Çok uzun süreden beri poliansatüre yağ asitlerinin anti-aterosklerotik olduğuna inanılmıştır. Günümüzde ise poliansatüre yağ asitlerinin bu etkisi tartışılmaktadır. Bir taraftan poliansatüre yağ asitlerinin lipid metabolizmasını düzenlediğine inanılırken, diğer taraftan bu yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunu artırıp aterosklerozun gelişimini hızlandıracağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, KKH tanısı konmuş kişiler ile kontrol grubunda serum lipid düzeyleri ve yağ asitleri yüzde oranlarını belirleyip karşılaştırmayı, ayrıca bu parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, anjiyografi ile KKH tanısı konmuş 30 erkek hasta (yaş; 52.7+ 8.5) üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubu ise, soygeçmiş, özgeçmiş, EKG ve klinik muayenelerinde KKH ve DM bulunmayan, erkek, sağlıklı toplam 28 kişiden oluşturuldu (yaş: 48.7+8.0). Alınan kan örneklerinde, açlık serum glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-, LDL-kolesterol ve fosfolipid analizleri yapıldı. Ayrıca bu gruplarda serum 14:0, 16:0, 16:1, 18:0, 18:1, 18:2ω6, 18:3ω6, 20:3ω6, 20:4ω6, total yağ asidi oranları saptandı.

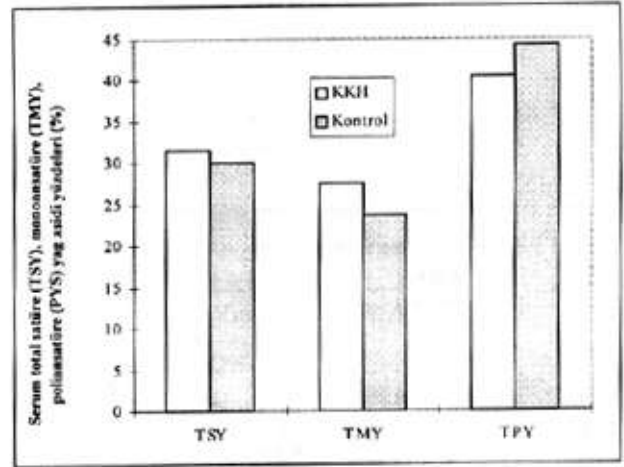
Bu çalışmada, örneklerdeki serum glukoz, trigliserid, total kolesterol otoanalizörde (Technicon) enzimatik ilkelere dayanan yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. HDL-kolesterol, serumdaki diğer lipoproteinler fosfofungustik asit ve magnezyum klorid ile çöktürüldükten sonra supernatantda bulunan HDL-kolesterolün,

enzimatik kit kullanılarak saptanması ilkesine dayanan, manuel yöntem ile belirlendi (3). LDL-kolesteol ise "Friedewald" formülü kullanılarak hesap edildi. Fosfolipid analizi enzimatik ilkelere dayanan, kolorimetrik "Menarini Diagnostics" kitleri kullanılarak yapılmıştır (9). Serum yağ asitleri ise, total yağ asitlerinin tek aşamalı ekstraksiyonundan sonra, gaz kromatografisinde yüzde miktarlarının belirlenmesi ile gerçekleştirildi (10). Bulguların istatistiksel analizi korelasyon ve "student T" testi kullanılarak yapıldı.

### BULGULAR

KKH grubunda, kontrol grubuna göre serum trigliserid ( $p<0.01$ ), total kolesterol ( $p<0.01$ ) ve LDL-kolesterol ( $p<0.01$ ) düzeyleri yüksek, HDL-kolesterol ( $p<0.01$ ) düzeyleri ise düşük saptandı. KKH grubunda serum 14:0, 16:0, 18:1 total yağ asidi yüzde oranları yüksek, serum 18:2ω6 total yağ asidi yüzde oranları ise düşük saptandı. Kontrol grubunda yaş ortalaması  $52.7\pm 8.5$ , BMI (Body Mass Index)  $24.7\pm 3.2$ , KKH grubunda ise yaş ortalaması  $48.7\pm 8.0$ , BMI  $26.1\pm 2.9$  olarak belirlendi. Bulgular Tablo 1, 2 ve 3' de verilmiştir. Diğer taraftan, KKH grubunda serum trigliserid ve

fosfolipid düzeyleri ile total 14:0, 16:0, 16:1, 18:1 yağ asitleri arasında pozitif korelasyon, 18:2ω6 ve 20:4ω6 yağ asitleri arasında ise negatif korelasyon belirlendi. Ayrıca, KKH grubunda serum total ve LDL-kolesterol düzeyleri ile 18:3ω6 yağ asitleri arasında negatif ilişki belirlendi. Öte yandan KKH ve kontrol grubunda serum HDL-kolesterol düzeyleri ile 20:4ω6 yağ asitleri arasında pozitif korelasyon saptandı.



Grafik 1. KKH ve kontrol grubunda serum total satüre (TSY), monoansatüre (TMY) ve poliansatüre (TPY) yağ asidi yüzdeleri.

Tablo 1. KKH ve kontrol gruplarında serum glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve fosfolipid konsantrasyonlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları.

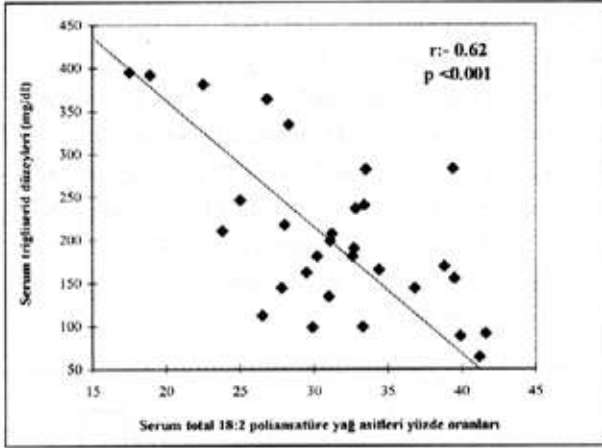
	Glukozmg/dl	Trigliseridmg/dl	T. Kol.mg/dl	HDL-kolmg/dl	LDL-kolmg/dl	Fosfolip.mg/dl
KKH n=30	92.0±11.6	205±94.5	232±44.1	35.6±7.2	156±41.2	227±34
Kontrol n=28	95.5±7.9	142±66.8	197±42.8	41.8±8.9	127±33.7	212±41
P değeri	Anlamlı değil	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$	Anlamlı değil

Tablo 2. KKH ve kontrol gruplarında serum total satüre ve monoansatüre yağ asidi % oranları ve standart sapmaları.

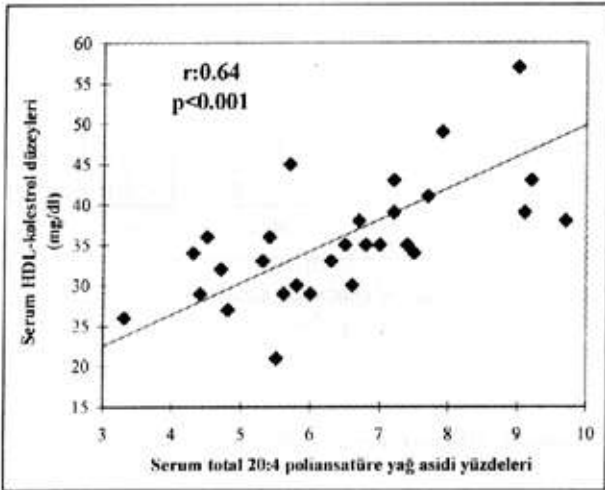
Yağ asitleri	14:0 %	16:0 %	16:1 %	18:0 %	18:1 %
KKH n=30	1.04±0.34	24.0±2.21	3.06±1.2	6.47±0.70	24.4±4.86
Kontrol n=28	0.84±0.32	22.5±1.57	2.63±0.77	6.80±0.81	21.0±2.90
P değeri	$p<0.01$	$p<0.01$	Anlamlı değil	Anlamlı değil	$p<0.01$

Tablo 3. KKH ve kontrol gruplarında serum total poliansatüre yağ asidi % oranları ve standart sapmaları.

Yağ asitleri	18:2ω6 %	18:3ω6 %	18:3ω3 %	20:3ω6 %	20:4ω6 %
KKH n=30	31.3±6.24	0.49±0.20	0.40±0.18	1.48±0.32	6.46±1.58
Kontrol n=28	34.3±4.71	0.51±0.30	0.64±0.91	1.78±0.85	6.50±1.63
P değeri	$p<0.01$	Anlamlı değil	Anlamlı değil	Anlamlı değil	Anlamlı değil



Grafik 2. KKH grubunda serum trigliserid konsantrasyonları ile 18:2ω6 total poliansatüre yağ asitleri arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.



Grafik 3. KKH grubunda serum HDL-kolesterol düzeyleri ile 20:4ω6 total poliansatüre yağ asitleri arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi.

### TARTIŞMA

Aterosklerotik hastalıklarda, kan lipidlerinin önemli risk faktörü olduğu, yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (1,4,5). Bilindiği gibi, genetik faktörler yanında, başta kan kolesterolü, hipertansiyon, sigara olmak üzere diyet, durağan yaşam, stres gibi diğer faktörlerin, ateroskleroz oluşumunda büyük rolü vardır. Yapılan çalışmalarda yüksek kan trigliserid, LDL-kolesterol ile düşük kan HDL-kolesterol düzeylerinin aterosklerozun gelişiminde önemli

payı olduğu belirlenmiştir. (8,11-14). Bu araştırmada KKH grubunda saptanan yüksek serum trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri ile düşük HDL-kolesterol düzeyleri bu görüş ile uyumludur. Araştırdığımız bir diğer parametre ise, serum fosfolipid düzeyleridir. Aterosklerozda, serum fosfolipidleri üzerinde literatürde çok fazla bilgi yoktur. Bir makalede, serum fosfolipidlerinin antiaterojenik olduğu ile ilgili bir görüş ileri sürülmüştür (15). Bu çalışmada ise, KKH grubu ve kontrol grubu serum fosfolipid düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca, her iki grupta, serum trigliserid ve fosfolipid düzeyleri arasında kuvvetli pozitif ilişki belirlendi. Öte yandan, KKH ve kontrol grubunda, serum fosfolipid ile total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki belirlendi. Bu sonuçlar, serum fosfolipidlerinin de, serum trigliserid ve kolesterolü gibi, benzer etkenler (yağ asidi kompozisyonu, enzim aktivitesi, reseptör etkinliği) tarafından etkilendiğini düşündürmektedir.

Aterosklerozun gelişiminde, serum poliansatüre yağ asitlerinin rolü ise, son yıllarda, bu alanda, en çok tartışılan konulardan biridir. Bir çok çalışmada, düşük serum poliansatüre yağ asidi oranlarının, KKH'na neden olacağı bildirilmiştir (16-22). Öte yandan, aterosklerozun gelişiminde, okside LDL'nin önemli rol oynadığı ve okside LDL'nin kaynağının da poliansatüre yağ asitleri olduğunu ileri süren görüşe göre ise, bu yağ asitlerinin aterosklerozu arttıracığıdır (23-25). Çalışmamızda, aterosklerozda yağ asitlerinin rolünü araştırmak için, KKH ve kontrol gruplarında serum total yağ asidi türlerini ve toplam yağ asitleri içerisindeki yüzde oranlarını saptadık. KKH grubunun 14:0 (p<0.05), 16:0 (p<0.005), 18:1 (p<0.005) total yağ asidi oranlarını, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, 18:2 (p<0.05) total yağ asidi oranlarını ise, anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diğer poliansatüre yağ asidi oranlarını da, benzer

şekilde, KKH grubunda daha düşük saptamakla beraber fark anlamlı değildi.

Chen Wen ve arkadaşları (26), deney hayvanları üzerinde yaptıkları çalışmada, ateroskleroza dirençli hayvan türlerinin kolesterol esterlerinde daha fazla oranda poliansatüre yağ asitleri saptamışlar ve fazla olan bu poliansatüre yağ asitlerinin, kolesterol metabolizmasında önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Özellikle, P/S (poliansatüre/satüre) oranlarının ateroskleroza oldukça dirençli olarak bilinen sıçanlarda fazla, az dirençli olarak bilinen tavşanlarda ise düşük olduğunu belirlemişlerdir. İnsanların ise, bu gruplar arasında ortada yer aldığı belirtilmiştir. Bilindiği gibi, LDL'nin ana bileşeni olan kolesterol esterinin önemli fonksiyonu, dokulara LDL reseptörleri aracılığı ile poliansatüre yağ asitlerini sağlamaktır. Buna bağlı olarak, kolesterol esterlerindeki poliansatüre yağ asitleri, LDL reseptörlerinin aktivitesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, bu makalede kolesterol esterlerinde yüksek miktarlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin, trombosit ve endotel hücrelerinde prostaglandin sentezini etkileyerek, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ileri sürülmüştür (26). Bir başka çalışmada da, trombosit membranlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin membran akıcılığını artırarak da, arteriyel tromboz eğilimini azaltacağı yönünde görüş bildirilmiştir (27). Öte yandan, Marniemi ve arkadaşları da (28) KKH hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada buna benzer sonuçlar elde etmişler ve KKH grubunda, serum fosfolipid ve kolesterol ester satüre yağ asitlerinde artma ve poliansatüre yağ asitlerinde ise azalma olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, KKH grubunun P/S oranlarını, kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır (28). Araştırmamızda, KKH (%40.5) grubunda serum toplam total poliansatüre yağ asitlerini kontrol grubuna (%44.3) göre daha düşük, toplam satüre yağ asitlerini de (KKH; %31.5, kontrol: %30.1) daha yüksek saptadık. Özellikle, P/S oranlarını KKH grubunda 1.29,

kontrol grubunda ise 1.47 olarak belirledik. Bu sonuçlar da, yukarıda belirtildiği gibi, poliansatüre yağ asitleri eksikliği ve satüre yağ asitleri fazlalığının, ateroskleroza eğilimi artırdığı görüşünü desteklemektedir.

Araştırmamızda da, KKH grubunda; serum trigliserid düzeyleri ile 14:0, 16:0, 16:1, 18:1 yağ asitleri arasında ve kontrol grubunda ise 16:0 yağ asitleri arasında pozitif ilişki saptandı. Diğer taraftan, araştırmamızda, KKH grubunda, serum trigliserid düzeyleri ile 18:2 ve 20:4 poliansatüre yağ asitleri ve kontrol grubunda ise, 20:4 poliansatüre yağ asitleri arasında negatif ilişki belirlendi. Bu sonuçlar, yukarıdaki araştırmalar (12,29,30) ile uyumlu olup, satüre ve monosatüre yağ asitlerinin daha çok serum trigliseridleri içinde yer aldığı ve bu yağ asitlerinin diyet ile fazla alınmasının, karaciğerde trigliserid, dolayısıyla VLDL yapımını artıracığı, diğer taraftan, lipid esterlerindeki bu yağ asitlerinin yüksek miktarlarda olmasının, lipid metabolizmasını etkileyerek serum trigliserid düzeylerini artıracığı ve ateroskleroza hızlandıracağı görüşlerini destekler (7,12,31,32). Öte yandan, araştırmamızda, özellikle, KKH grubunda, 14:0 satüre yağ asitleri ve HDL-kolesterol arasında negatif ilişki saptanması, diğer taraftan, KKH ve kontrol grubunda 20:4 poliansatüre yağ asitleri ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında kuvvetli pozitif ilişki belirlenmesi, poliansatüre yağ asitlerinin HDL metabolizmasını etkileyip, ateroskleroza önemli rol oynadığını göstermektedir.

Öte yandan, bazı çalışmalarda (33,34), serum 18:2 yağ asitleri ve total kolesterol düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu saptanmış ve 18:2 poliansatüre yağ asitlerinin ateroskleroz üzerindeki olumlu etkilerinden birisinin de, serum kolesterol düzeylerini düşürerek olabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular, Moilanen ve arkadaşlarının (29) 3-18 yaşları arasında 1348 çocuk üzerinde yaptıkları çalışma tarafından desteklenmektedir. Bu çalışmada (29), kolesterol ester linoleatı (18:2) ile total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid



düzeyleri arasında negatif ilişki, HDL-kolesterol düzeyleri ile ise, pozitif ilişki saptanmıştır. Sarkinen ve arkadaşları da, hiperkolesterolemik kişiler üzerinde 6 aylık süre ile yaptıkları çalışmada, daha fazla 18:2 yağ asitleri ile beslenen kişilerin, kontrole göre daha düşük serum total kolesterol düzeylerine sahip olduklarını gözlemişler ve 18:2 yağ asitlerinin, daha çok serum total kolesterol düzeylerini düşürücü etkisi ile antiaterosklerotik etki gösterdiği görüşünü desteklemişlerdir (35). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, özellikle fosfolipid fraksiyonundaki 18:2 yağ asitlerinin antiaterosklerotik etkisi olduğu bildirilmiştir (12,22). Bilindiği gibi, fosfolipidler, 18:2 yağ asitleri yönünden zengin olup, lipoproteinlerin yapısında en dış tabakada yer almaktadır. Bu nedenle, fosfolipidler içerisindeki 18:2 poliansatüre yağ asitleri, lipoproteinlerin yapısında bulunan ve yine dış tabakada yer alan apoproteinlerin, lipoproteinler içerisindeki akışkanlığını artırarak, reseptörleri ile etkileşimini kolaylaştırabilir ve bu şekilde antiaterosklerotik etki gösterdiği düşünülebilir. Öte yandan, ateroskleroza duyarlı maymunlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 18:2 yağ asitleri ile beslenen maymunların, daha fazla 18:2 yağ asidi (kolesterol ester) ile daha düşük LDL-kolesterole sahip olup, ateroskleroza dirençli olduğu, satüre yağ asitleri ile beslenen maymunların ise daha fazla 18:1 yağ asitleri (kolesterol ester) ile daha fazla LDL-kolesterole sahip olup, ateroskleroza eğilimli olduğu saptanmıştır (36). Bu çalışmalar da, 18:2 yağ asitlerinin, serum total kolesterol düzeylerini düşürerek, antiaterosklerotik etki gösterdiği, monoansatüre ve satüre yağ asitlerinin ise kolesterol düzeylerini artırıcı yönde etki gösterdiği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, Valek ve arkadaşları (37) da, MI sonrası ölen kişilerin serumlarında, kontrol grubuna göre daha düşük total 18:2 ve 18:0, daha yüksek total 16:0, 18:1 ve 16:1 yağ asidi oranları saptamışlardır. Öte yandan, aynı çalışmada, iki grubun total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir fark

saptanmamış ve 18:2 poliansatüre yağ asitleri ile ateroskleroz arasındaki bazı olası bağlantıların, hipertansiyon ile trombosit agregasyonu gibi faktörler olabileceği ileri sürülmüştür (37,38). Miittinen, eşit kolesterol ve risk faktörlerine göre seçilmiş hasta ve kontrol gruplarında, 18:2 düzeylerinde farklılıklar olduğunu ve bu nedenle, düşük 18:2 yağ asidi oranlarının ateroskleroz yapıcı etkisinin, kolesterolden bağımsız bir başka yol ile olacağını savunup, yukarıdaki görüşü desteklemiş ve düşük 18:2 yağ asitleri düzeylerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (33). Bir diğer taraftan, Tilvis ve arkadaşları (39), serebrovasküler hastalıklar üzerinde, Kingsbury ve arkadaşları ise, KKH (34) ve arteriyel oklüzyonlu hastalar (40) üzerinde yaptıkları çalışmalarda, benzer bulgular elde etmiş ve bu sonuçları, poliansatüre yağ asitlerinin serum kolesterolünü düşürmekten başka bağımsız bir yol ile de etkili olabileceği şeklinde yorumlamış, düşük 18:2 yağ asidi oranlarının, kolesterolden bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Nikkari'ye (33) göre, yukarıdaki görüşlerle bağlantılı olarak, 18:2 yağ asitleri ile beslenen kişilerde trombosit fonksiyonlarının azaldığı belirtilmiş ve 18:2 yağ asitlerinin olumlu etkilerinden birisinin de, bu olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, satüre yağ asitleri ile beslenen kişilerde ise, trombosit agregasyonunun arttığı saptanmış ve yukarıdaki görüş desteklenmiştir. Araştırmamızda ise, KKH ve kontrol gruplarında serum total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ile 18:2 yağ asidi oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla beraber, KKH grubunda, 18:3ω6 yağ asidi oranları ile LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif ilişki belirledik. Araştırmamızda, ayrıca, 18:2 poliansatüre yağ asidi oranları ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir ilişki belirlenemezken, 20:4 poliansatüre yağ asidi oranları ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında kuvvetli pozitif ilişki belirlenmesi, serum 18:2 poliansatüre yağ asitlerinin, yukarıda belirtildiği gibi, serum kolesterolünü düşürmekten bağımsız

bir yol ile antiaterosklerotik etki gösterdiği şeklinde yorumlanabilirse de, diğer taraftan, 18:2 yağ asitlerinin, kolesterol düşürücü etkisini daha çok türevleri aracılığı ile göstermiş olabileceğini de düşündürmektedir (33,34,37-39).

Nikkari (33)'ye göre ise, normal populasyonda görülen serum 18:2 yağ asidi oranlarının fazlalığı, basit bir şekilde satüre yağ asitlerinin diyet ile azalmasını da yansıtabilir. Bazı araştırmalarda, asıl aterosklerozun gelişimini hızlandıran etkenin satüre yağ asitleri olduğu ve bu yağ asitlerin, LDL-kolesterolün periferde temizlenmesini bozarak hiperlipoproteinemiye yol açtığı bildirilmiştir (7,24,41,42,43,44). Araştırmamızda ise, KKH grubundaki 18:0 yağ asidi oranları ile total ve LDL-kolesterol düzeyleri arasındaki negatif ilişkiden başka, satüre yağ asitleri ile total ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgular, hastalık gruplarımızdaki artmış total ve LDL-kolesterol düzeylerinden, satüre yağ asitlerinden başka, diğer faktörlerin (LCAT, LPL, HPLP enzim aktiviteleri ve LDL reseptör etkinliği gibi) etkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan, bazı çalışmalarda (12,44), serum satüre yağ asitlerinin, LDL- ve total kolesterolü artırmaktan başka bir yol ile de (trombojenik) aterojenik etki meydana getirdiği bildirilmiştir. Bu bulgu, araştırmamızda KKH ve diabet grubunda yüksek olarak saptanan satüre yağ asitlerinin, bu hastalarda aterosklerozun gelişmesindeki olumsuz rollerinden birini açıklayabilir.

Poliansatüre (esansiyel) yağ asitleri üzerinde yapılan araştırmalarda, bu yağ asitlerinin düşük serum düzeylerinde, oleik asit (18:1) ve türevlerinde artış olduğu saptanmıştır (45-48). Bu çalışmalarda, poliansatüre ve monoansatüre yağ asitleri arasında bir denge olduğu, bu iki grup yağ asitlerinin aynı desaturaz enzimi için yarıştığı ileri sürülmüştür. Buna bağlı olarak, 18:2 poliansatüre yağ asitleri ve 16:0 ile 18:0 satüre yağ asitleri arasındaki yarış nedeniyle, 18:2 yağ asitleri yetmezliğinde, bu satüre yağ asitlerinin desaturaz

enzimi ile fazla miktarda doymamış türevlerinin meydana gelmesi söz konusudur (46). Monoansatüre yağ asitleri ile türevlerinin ise, linoleik ve linolenik yağ asitlerinin metabolizmasını bozduğu ve bu yağ asitlerinin fosfolipidlerin 2. pozisyonlarından ayrılmalarına neden oldukları ileri sürülmüştür. Böylece, 2. pozisyonlarında oleik asit taşıyan fosfolipidlerin koagülasyonu ve trombozisi artırdığı bildirilmiştir (48). Diğer taraftan, hayvanlarda yapılan çalışmalarda, diyetel 18:1 yağ asitlerindeki artış, 18:2 yağ asitleri yetmezliğinde görülen belirtileri gösterip, mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Bu da, 18:1 ve 18:2 yağ asitlerinin aynı desaturaz enzimleri için yarışması ve böylece 18:2 yağ asitleri metabolizmasının bozulmasından kaynaklandığı şeklinde açıklanmıştır (49). Öte yandan, aşırı kalori alımı, yüksek insülin düzeyleri, diabet, hiperkolesterolemi, androjenler ve stres gibi M/P (monoansatüre/poliansatüre) oranını artıran durumlar, ateroskleroz ile de yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (48,50,51). Bu araştırmada da, M/P oranını, KKH grubunda 0.68, kontrol grubunda ise 0.53 olarak belirledik. KKH ile kontrol grupları 18:0 yağ asitleri arasında anlamlı fark olmadığı halde, KKH grubunda, 18:1 yağ asitlerini kontrole göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması, ayrıca 18:2 ile 16:1 ve 18:1 yağ asidi oranları arasında kuvvetli negatif ilişki saptanması, yukarıdaki görüşler ile uyumludur. Bu sonuçlar, KKH ( $p<0.005$ ) grubunda kontrole göre anlamlı yüksek olan 18:1 monoansatüre yağ asitlerinin, bu hastalıklarda aterosklerozun gelişmesinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (48,49,52).

Yukarıdaki bulgular, yağ asitlerinin lipid metabolizmasında önemli bir yere sahip olduğu, poliansatüre yağ asitlerinin antiaterosklerotik, satüre yağ asitlerinin ise aterosklerotik olduğu görüşlerini desteklemektedir. Diyet kontrollü araştırmaların yapılması, bu konuya daha fazla aydınlık getirebilir.



## KAYNAKLAR

1. Mahley RW; Lipoprotein metabolism and molecular biology of atherogenesis. Merck Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA, 1993
2. Yılmaz F, Özyayın M, Yüce G; Ateroskleroz ve aterosenez. İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi. 1994; 4: p-398-405
3. Kuo PT; Dyslipidemia and coronary artery disease. Clin Cardiol. 17: 519-527 1994
4. Marinetti VG; Disorders of Lipid Metabolism. Plenum Press, New York, 1990; p 121-132
5. Thompson GR; A handbook of hyperlipidemia. Merck Co., Inc., Current Science Ltd. London 1989
6. Merz B; Is it time to include lipoprotein analysis in cholesterol screening?(Medical News Perspectives). Jama 1989; 261-4 479-498
7. Schaefer LE, Lichtenshtein AH, Lamson S; Lipoproteins, nutrition, aging, and atherosclerosis. Am J Clin Nutr. 1995 61(suppl): 726s-40s
8. Gotto AM Jr; Hypertriglyceridemia: risks and perspectives. Am J Cardiol. 1992; 14; 70(19): 19H-25H
9. Tietz, W.Norbert ; Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994
10. Mensink RP; Dietary monounsaturated fatty acids and serum lipoprotein levels in healthy subjects. Atherosclerosis. 110: (suppl) 65-68 1994
11. Zilverman DB; Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. Clin Chem. 1995; 41(1): 153-8
12. Boberg M, Vessby B, Croon LB; Fatty acid composition of platelets and of plasma lipid esters in relation to platelet function in patients with IHD. Atherosclerosis 1985; 58: 49-63
13. Tamıgür E; Koroner arter hastalarında ve kontrol grubunda serum trigliserid, total kolesterol, HDL- ve LDL-kolesterol değerleri üzerinde çalışmalar. Uzmanlık tezi, İzmir, 1989; s. 14-39
14. Onvural B, Durmuş M, Güneri S, Köseoğlu MH; Apolipoprotein A1 ve Apolipoprotein B'nin koroner arter hastalığı riskini belirlemedeki değeri. PA.Ü.T.F. Dergisi. 1996, 2 (1-3); 9-13
15. Schwartzkopf W, Schleicher J, Pottins I, Yu SB, Han CZ, Du DY; Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other risk factors in Chinese men and women with and without myocardial infarction. Atherosclerosis. 1990; 82(3): 253-9
16. Logan RL, Riersman RA, Thompson M; Risk factors ischaemic heart disease in normal men aged 40. Lancet. 1978 ii: 949
17. Schrade W, Biegler R, Böehle E; Fatty-acid distribution in the lipid fractions of healthy persons of different age, patients with atherosclerosis. J Atheroscler Res. 1967; 1: 47
18. Wood DA, Riemersma RA, Buttlar SA, Thomson MA; Linoleic and eicosapentaenoic acids in adipose tissue and platelets and risk of coronary heart disease. Lancet. 1987; 1: 177
19. Oliver MF; Diet and coronary heart disease. Br Med Bull. 1981; 37: 49
20. Nikkari T, Salo M, Maatela J, Aro A; Serum fatty acids in Finnish men. Atherosclerosis. 1983; 49: 139
21. Simpson HCR, Barner K, Carter RD, Cassels E; Low dietary intake of linoleic acid predisposes to myocardial infarction. Br Med J. 1982; 282: p-683
22. Miettinen TA, Naukkarinen VA, Huttunen JA, Mattila S; Fatty acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. Br Med J. 285: 1982; p-983
23. Fuller CJ, Jialal I; Effects of antioxidants and fatty acids on LDL oxidation. Am J Clin Nutr. 1994 60: (suppl) P- 1010S
24. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ; Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. Am J Clin Nutr. 17: 1965; 281-95
25. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D; Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 1990 May; 87(10): 3894-8
26. Chen Wen Xiang, Li Jian Zhai; Correlations of serum cholesteryl ester fatty acid composition with susceptibility to atherosclerosis in different species. Chinese Medical J. 1993; 106(3): 163-166
27. Raud ML, Hennissen AA, Hornstra G; Effects of dietary sunflowerseed oil and marine oil on platelet membrane fluidity, arterial thrombosis, and platelet responses in rats. Atherosclerosis. 1986 Dec; 62(3): 267-76
28. Marniemi J, Lehtonen A, Inberg M, Nittymäki K, Maatela J, Alanen E, Seppänen A; Fatty acid composition of serum lipids in patients with a coronary bypass operation. J-Intern-Med. 1989; 225(5): 343-7 1990; 17: p 325-343
29. Moilanen T, Solakivi T, Viikari J, Rasanen L, Akerblom HK, Uhari M, Pasanen M, Nikkari T; Fatty acid composition of serum cholesteryl esters in relation to serum lipids and apolipoproteins in 3-18 year old Finnish children and adolescents. Atherosclerosis. 1986; 59: p 113-119
30. Rosseneu M, Cambien F, Vinaimont N, Nicoud V, De-Backer G ; Biomarkers of dietary fat composition in young adults with a parental history of premature coronary heart disease compared with controls. Atherosclerosis. 1994; 108: p-127-136
31. Melchert HU, Limsathayourat N, Mahalovic H, Eichberg J, Thefeld W, Rottku H; Fatty acid patterns in triglycerides, diglycerides, free fatty acids, cholesteryl esters and phosphatidylcholine in serum from vegetarians and non vegetarians. Atherosclerosis. 1987; 65: 159-166
32. Reavis SC, Chetty N; The fatty acids of platelets and red blood cells in urban Black South Africans with MI. Artery 1990; 17: p 325-343
33. Nikkari T; Serum fatty acids and coronary heart disease in Finnish populations. Prog Lipid Res. 1986; Vol. 25 p 437-450
34. Kingsbury KJ, Morgan DM, Stovold R, Brett CG, Anderson J; Polyunsaturated fatty acids and myocardial infarction. The Lancet. 1969; December 20, p 1327
35. Sarkkinen ES, Uusitupa MI, Pietinen P, Aro A, Ahola I, Penttilä I, Kervinen K, Kesäniemi YA; Long-term effects of three fat-modified diets in hypercholesterolemic subjects. Atherosclerosis 1994; 105(1): 9-23
36. Rudel LL, Johnson FL, Sawyer JK, Wilson MS, Parks JS; Dietary polyunsaturated fat modifies low-density lipoproteins and reduces atherosclerosis of nonhuman primates with high and low diet responsiveness. Am-J-Clin-Nutr. 1995; 62(2): 463S-470S
37. Valek J, Hammer M, Kobout M, Grafnetter D, Vondra K, Topinka V; Serum linoleic acid and cardiovascular death in Postinfarction middle-aged men. Atherosclerosis. 1985; 54: p-111-118
38. Das-UN; Essential fatty acid metabolism in patients with essential hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease. Prostaglandins-Leukot-Essent-Fatty-Acids. 1995; 52(6): 387-91
39. Tilvis RS, Erkinjuntti T, Sulkava R; Serum lipids and fatty acids in ischemic strokes. Am Heart J. 1987; 113: p-615
40. Kingsbury KJ, Morgan DM, Stovold R; The relationships between plasma cholesterylester polyunsaturated fatty acids, age and atherosclerosis. Postgrad Med J. 1969; 45: p-591
41. Wollett LA, Dietschy JM; Effect of long chain fatty acids on low density lipoprotein cholesterol metabolism. Am J Clin Nutr. 1994; 60: (suppl) p-991S-6S
42. Wollett LA, Spady DK, Dietschy JM; Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate. J Lipid Res. 1992; 33: p-77-88
43. Katan MB, Zock PL, Mensink RP; Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans. Am J Clin Nutr. 1994; 60: (suppl) 1017S-22S
44. Watts GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt J, Lewis ES, Coltart DJ, Lewis B; Nutrient intake and progression of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1994; 73: p-328-332
45. Wiese HF, Hansen AE, Adam DJ; Essential fatty acids in infant nutrition. Linoleic acid requirement in terms of serum di, tri and tetraenoic acids. Journal of Nutrition. 1958; 66: p-345
46. Fulco A, Mead JF; Essential of fatty acid metabolism. Journal of Biological Chemistry. 1959; 234: p-1411
47. Allmann DW, Hubbard DD, Gibson DM; Fatty acid synthesis during fat free refeeding of starved rats. Journal of Lipid Research 1965; 6 p-63
48. Bilimoria JD, Irani VJ, Maclagen NF; Phospholipid fractionation and blood clotting. Journal of Atherosclerosis Research. 1965; 5: p-90
49. Dhopeswarkar GA, Mead JF; Role of oleic acid in the metabolism of essential fatty acids. Journal of American Oil Chemists Society. 1961; 38: p-297
50. Kingsbury KJ, Bter C, Stovold R, Chapman A, Anderson J, Morgan DM; Abnormal fatty acid composition and human atherosclerosis. Postgrad Med J. 1974 50: 425-440
51. Brenner RR; The desaturation step in the animal biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. Lipids. 1971; 6: p-567
52. Thomasson HJ, GottenboS JJ, Kloezze J; Nutritional evaluation of hydrogenated fats. Proceedings of the Nutrition Society. 1966; 25: 1