

To cite this article: Ayhan İ, Çam SA, Uysal F, Arslan SO. Yağ asidi kompozisyon değişikliklerinin kalp damar hastalıkları açısından önemi. Turk J Clin Lab 2020; 4: 323-333.

## Derleme

# Yağ asidi kompozisyon değişikliklerinin kalp damar hastalıkları açısından önemi

## *The importance of fatty acid composition changes in terms of cardiovascular diseases*

İdris AYHAN , Saliha Ayşenur ÇAM , Fatma UYSAL , Seyfullah Oktay ARSLAN\* 

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

### Öz

Bu derlemede ilk olarak; yağ asitlerinin yapısı, adlandırması, sınıflandırması ve fizyolojik etkileri gibi bilgiler verilmiş, sonrasında yağ asitleri ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar irdelenmiştir. Yağ asitleri, yağların ve hücre zarının yapısına katılan, vücut için enerji kaynağı görevi üstlenmelerinin yanı sıra birçok metabolik yolakta yer alan, önemli fizyolojik işlevlere sahip biyolojik bileşiklerdir. Bu bileşikler diyetle alınabildiği gibi bir kısmı da vücutta öncül maddelerden sentezlenebilmektedir. Kültür, din, coğrafya, iklim gibi faktörlere göre besin tüketim şeklinin değişkenlik göstermesi ve yağ asidi metabolizmalarında görev alan enzimlerin aktiviteleri yağ asidi kompozisyonunu etkilemektedir. Yağ asitlerinin biyolojik etkileri, yağ asidi türüne göre farklılık gösterir. Bu nedenle, yağ asidi profilindeki değişiklikler, sağlık-hastalık durumu için değerli hale gelmekte ve yağ asidi kompozisyonu ile hastalıklar arasında ilişki kurulmaktadır. Bu kompozisyonun belirlenmesinde yağ dokusu, eritrosit hücre zarı, plazma ve serum gibi biyolojik örnekler kullanılmaktadır. Yağ asidi ölçüm işlemleri genellikle gaz kromatografisi yöntemiyle gerçekleştirilir. Ölçülen değerler kullanılarak oluşturulan indekslerle yağ asidi metabolizmasında görev alan enzimlerin aktiviteleri hesaplanır. Mevcut veriler, yağ asidi kompozisyonundaki değişikliklerin, özellikle kalp damar hastalıkları olmak üzere birçok kronik hastalık patolojisi ile ilişkili olduğunu ve biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli taşıdığını işaret etmektedir. Ancak, bu ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, güncel teknolojik yöntemlerden faydalanılarak özellikle tüm yağ asidi profilinin araştırıldığı yeni çalışmalar önemini korumaktadır.

**Anahtar kelimeler:** yağ asitleri; kalp-damar hastalıkları; biyobelirteç

Sorumlu yazar\*: Seyfullah Oktay ARSLAN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: soarslan@gmail.com

ORCID 0000-0001-9328-9373

Received: 12.02.2020 accepted: 22.02.2020

Doi: 10.18663/tjcl.687043

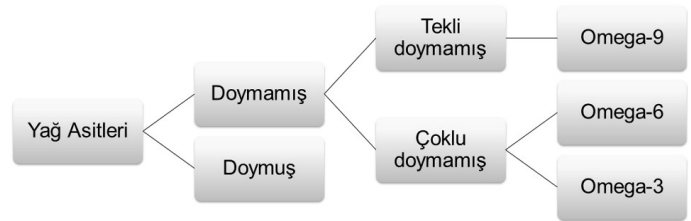
## Abstract

In this review, information such as the structure, nomenclature, classification and physiological effects of fatty acids have been given initially, and then studies investigating the association between fatty acids and cardiovascular diseases have been examined. Fatty acids that are involved in the structure of lipids and cell membranes and take part in many metabolic pathways as well as being an energy source for the body are biological compounds that have important physiological activities. These compounds can be taken by diet or some of them can be synthesized from the precursors in the body. Enzyme activities involved in fatty acid metabolism and variation of food consumption according to factors such as culture, religion, geography and climate affect the fatty acid profile. The biological activities of fatty acids differ according to the type of fatty acids. For this reason, changes in the fatty acid profile become important for the health-disease situation and the association between fatty acid composition and the diseases is established. Biological samples such as adipose tissue, erythrocyte cell membrane, plasma and serum are used in order to determine this composition. Fatty acid measurement processes are generally carried out by gas chromatography. The activities of enzymes involved in fatty acid metabolism can be estimated by the indexes obtained from the measured values. Current data indicate that changes in the fatty acid composition are associated with many diseases, especially cardiovascular diseases, and have the potential to be used as biomarkers. However, this association has not been fully clarified. Therefore, new studies that research especially the entire fatty acid profile by taking advantage of current technological methods remain important.

**Keywords:** fatty acids; cardiovascular diseases; biomarkers

## Yağ Asitlerinin Yapısı, Adlandırılmaları ve Sınıflandırmaları

Yağ asitleri, triaçilgliseroller (trigliseritler), fosfolipitler ve diğer karmaşık yağların ana bileşenleri olan alifatik zincire sahip tek karboksil grubu içeren asitlerdir [1]. İçerdikleri karbon adedi, doymamış bağ sayısı ve bu bağ(lar)ın konumuna göre sınıflandırılmaktadır. Memelilerde bulunan yağ asitleri 12-24 karbon uzunluğuna ve 0-6 çift bağa sahip olabilmekle birlikte 14 karbondan kısa ve 22 karbondan uzun yağ asitlerinin miktarı çok düşüktür [2]. Yağ asitleri yapılarında bulunan karbon sayısına göre kısa (C2-4), orta (C6-10), uzun (C12-20) ve çok uzun zincirli (C>22); çift bağ içerip içermemelerine göre ise doymamış ve doymuş (Şekil 1) yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır [3, 4]. Yapısında çift bağ içeren yağ asitleri; aralarında çift bağ bulunan karbonlara ait hidrojen atomları aynı tarafta ise "cis" ters tarafta ise "trans" olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca, doymamış yağ asitleri çift bağ(lar)ın sayısı ve konumuna göre tekli doymamış ve çoklu doymamış (Şekil 1) yağ asitleri olarak gruplandırılmaktadır [5].



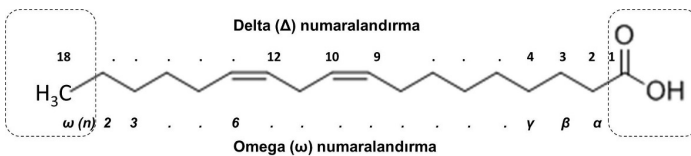
**Şekil 1:** Yağ asitlerinin doymamışlık derecesine göre sınıflandırılması

Yağ asitlerinin sistematik adlandırılmalarının yanı sıra özel adları da vardır, örneğin; 9,12-oktadekadienoik asidin özel adı linoleik asit (LA)'tir. Aynı zamanda, şematik bir formül olarak da kısaltılabilirler. Bu kısaltmalar yağ asidindeki karbon atomu sayısı, çift bağ sayısı ve çift bağların konumuna göre belirlenir (Tablo 1). Omega ( $\omega$ ) numaralandırma sisteminde karboksil grubu bulunan karbon 1. karbon olarak numaralandırılır. Karboksil karbonunun yanındaki (ikinci) karbon atomu  $\alpha$ , üçüncü karbon atomu  $\beta$ , dördüncü karbon atomu  $\gamma$  ve terminal metil grubundaki karbon atomu ise zincir uzunluğundan bağımsız olarak  $\omega$  (omega) veya n şeklinde adlandırılır (Şekil 2). Bu sistemde çift bağın konumu omega ucuna göre

**Tablo 1:** Bazı yağ asitlerinin adlandırma ve numaralandırmaları

Yaygın ad	Sistemik ad	Delta numaralandırma	Omega numaralandırma
Laurik asit	Dodekanoik asit	12:00	12:00
Miristik asit	Tetradekanoik asit	14:00	14:00
Palmitik asit	Hekzadekanoik asit	16:00	16:00
Palmitoleik asit	9-Hekzadekanoik asit	16:1 Δ9	16:1 n-7
Stearik asit	Oktadekanoik asit	18:00	18:00
Oleik asit	cis-9-Oktadekanoik asit	18:1 Δ9	18:1-cis n-9
Elaidik asit	trans-9-Oktadekanoik asit	18:1 Δ9	18:1-trans n-9
Linoleik asit	all cis-9,12-Oktadekadienoik asit	18:2 Δ9,12	18:2-cis n-6
Linoelaidik asit	all trans-9,12-Oktadekadienoik asit	18:2 Δ9,12	18:2-trans n-6
α-Linolenik asit	all cis-9,12,15-Oktadekatrienoik asit	18:3 Δ9,12,15	18:3 n-3
γ-Linolenik asit	all cis-6,9,12-Oktadekatrienoik asit	18:3 Δ6,9,12	18:3 n-6
Arasidik asit	Eikozanoik asit	20:00	20:00
Dihomogamalinolenik asit	all cis-8,11,14-Eikozatrienoik asit	20:3 Δ8,11,14	20:3 n-6
Arasidonik asit	all cis-5,8,11,14-Eikozatetraenoik asit	20:4 Δ5,8,11,14	20:4 n-6
Eikozapentaenoik asit	all cis-5,8,11,14,17-Eikozapentaenoik asit	20:5 Δ5,8,11,14,17	20:5 n-3
Behenik asit	Dokosanoik asit	22:00	22:00
Erusik asit	cis-13-Dokosenoik asit	22:1 Δ13	22:1 n-9
Dokozahekzaenoik asit	all cis 4,7,10,13,16,19-Dokozahekzaenoik asit	22:6 Δ4,7,10,13,16,19	22:6 n-3
Lignoserik asit	Tetracosanoik asit	24:00:00	24:00:00
Nervonik asit	cis-15-Tetrakosenoik asit	24:1 Δ15	24:1 n-9

belirtilir ve sadece birinci karbonun yeri ifade edilir. Örneğin LA, omega karbonuna en yakın çift bağ altıncı karbondan başladığı için 18:2 ω-6 veya 18:2 n-6 olarak gösterilir. Delta (Δ) numaralandırma sisteminde ilk karbon karboksil grubu bulunan karbon atomu olup numaralandırma metil grubuna doğru artarak devam eder, doymamış bağın konumu ilk karbona göre belirtilir. On sekiz karbon atomuna sahip, 9 ile 10. ve 12 ile 13. karbon atomları arasında iki çift bağ bulunan LA delta (Δ) sistemine göre 18:2 Δ9,12 şeklinde gösterilir [6].



Sistemik adlandırma	9,12-oktadekadienoik asit
Özel adı	Linoleik asit
Delta (Δ) sistemi	18:2 Δ <sup>9,12</sup>
Omega (ω) sistemi	18:2 n-6

**Şekil 2:** Yağ asitlerinin yapısı ve adlandırılmaları

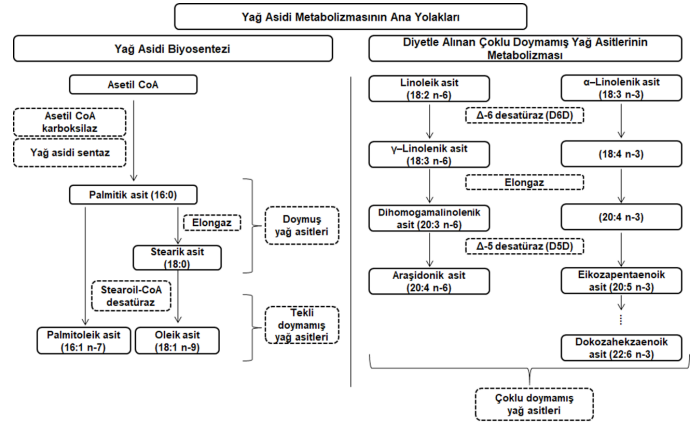
## Yağ Asitlerinin Kaynağı, Vücutta Sentezleri ve Metabolizmaları

Yağ asitleri, trigliseritlerin ve dolayısıyla diyetle alınan yağların ana bileşenleridir. Besinlerin içerdiği yağ miktarı ve yapılarında barındırdıkları yağ asidi türü değişkenlik göstermekte; işleme, depolama ve pişirme yöntemlerinden etkilenebilmektedir [7, 8]. Dolayısıyla yağ asidi tüketim şekli; kültürel, dini, coğrafik uygulama farklılıklarının yanı sıra öğünden öğüne, gündün güne, mevsimden mevsime de farklılık göstermektedir [9-13]. Sağlıklı insanlarda, diyetle alınan yağ asitlerinin çoğu sindirim ve emilimleri verimli bir şekilde gerçekleştikten sonra kan dolaşımına geçer [14]. Esansiyel olanlar dışındaki yağ asitleri insan vücudunda, glikoz gibi öncüllerden veya diğer yağ asitlerinden sentezlenebilirken, esansiyel yağ asitleri vücutta sentezlenemediği için diyetle alınması zorunludur [6]. Omega (veya n) 3 ve 6 pozisyonlarına çift bağ ekleyen enzimler insan vücudunda bulunmadığı için n-3 ve n-6 yağ asitleri vücutta sentezlenemezler. Esansiyel yağ asitlerinden olan LA; yeşil bitkiler, keten tohumu, fındık ve soya fasulyesi gibi bazı

bitkisel yağlardan elde edilen n-6 türevi çoklu doymamış bir yağ asidi olup, eikozanoid sentezinde görev alan araşidonik asit (AA)'in öncülüdür. Omega-3 türevi yağ asitleri olan EPA ve dokozaheksaenoik asit (DHA)'in vücutta, yine esansiyel bir yağ asidi olan ALA'dan sentezleri çok kısıtlı olarak gerçekleşmekle birlikte esas kaynakları diyetle alınan balık ürünleridir [15, 16].

Vücutta sentezlenebilen yağ asitlerinin öncül maddelerden sentezi karbonhidratlar, laktat veya amino asitler ile asetil-CoA kullanılarak esas olarak karaciğerde olmak üzere, yağ dokusunda, daha az miktarda kas dokusunda ve laktasyon süresince meme bezlerinde gerçekleşir. Bu yolağın son ürünü, insan vücudundaki yağ asitlerinin %20-30'u olan palmitik asittir (C16:0) ve palmitik asit, çift bağ eklenerek (desatürasyon) ve/veya zincir uzatılarak (elongasyon) başka yağ asitlerine dönüştürülebilir [17]. Yağ asitlerinin doymamışlık derecesi, hücre zarı fosfolipitleri ve depolanmış trigliseritlerin fiziksel özelliklerini etkilediği için yağ asitlerindeki çift bağ sayısı ve bu süreçte yer alan enzimler fizyolojik açıdan önem arz etmektedir. İnsanda yağ asitlerinin doymamış hale getirilmesinde stearoil-CoA ( $\Delta$ -9) desatüraz (SCD),  $\Delta$ -6 desatüraz (D6D) ve  $\Delta$ -5 desatüraz (D5D) enzimleri görev almaktadır [18]. SCD, özellikle stearoil-CoA ve palmitoleil-CoA'dan oleat ve palmitoleat sentezi olmak üzere doymuş yağ asitlerinden tekli doymamış yağ asitlerinin biyosentezini katalize eden ve hız kısıtlayıcı basamak olan bir endoplazmik retikulum (ER) enzimidir [19]. Bu enzim NAD(P)H, flavoprotein sitokrom B5 redüktaz ve elektron alıcı sitokrom B5 ile moleküler oksijenin kullanıldığı elektron aktarımını kataliz ederek doymuş yağ asidinin yapısına  $\Delta$  (delta)-9 konumundan bir çift bağ ekleyerek tekli doymamış yağ asidi meydana getirir [20]. D6D ve D5D esas olarak, fosfolipitlere esterleşen ve hücre zarının akışkanlığının korunmasına katkıda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinde görev alan; LA (18:2 n-6) ve  $\alpha$ -linolenik asidin (ALA) (18:3 n-3) uzun zincirli metabolitleri olan AA (20:4 n-6) ve eikozapentaenoik aside (EPA) (20:5 n-3) dönüşümünü sağlayan (Şekil 3) enzimlerdir [21, 22]. D6D omega-6 serisinde 18:2'nin 18:3'e ve omega-3 serisinde 18:3'ün 18:4'e dönüşümünü sağlarken, D5D ise dihomogamma-linolenik asidin (DGLA) AA'ya dönüşümünü hız sınırlayıcı olarak katalize eder [22]. İnsan vücudundaki desatüraz enzim aktivitelerinin doğrudan ölçülmesi kolay değildir, ancak sentezlenen ürünlerin kullanılan öncül maddelere oranıyla enzim aktivitelerinin hesaplanması mümkündür. Satürasyon indeksleri olarak da adlandırılan bu hesaplamalar; SCD için [palmitoleik asit / palmitik asit veya oleik asit (OA) / stearik asit (SA)], D5D için [AA / DGLA], D6D için ise [gamma-linolenik

asit (GLA) / LA] formülleriyle yapılabilmektedir [23, 24]. Yağ asitlerinin fizyolojik rolleri ve desatüraz enzimlerinin yağ asidi profilini doğrudan etkilemeleri nedeniyle satürasyon indekslerinin hastalık süreçleriyle ilişkili olup olmadığı araştırmalara konu olmuştur [25, 26].



Şekil 3: Yağ asidi metabolizmasının ana yolakları

### Yağ Asitlerinin Fizyolojik Roller

Yağ asitleri kanda, daha karmaşık yağların (trigliseritler, fosfolipitler, kolesterol esterleri gibi) bileşeni halinde lipoproteinlerin yapısına katılarak taşınır, ancak bazı esterleşmemiş yağ asitleri serbest yağ asidi (SYA) olarak dolaşımında bulunur [27]. Birçok metabolik yolakta görev alan yağ asitleri fizyolojik olaylar için büyük öneme sahiptir. Oksidasyonları sonucu yüksek enerji ortaya çıkması nedeniyle temel enerji kaynağı olarak işlev görürler [28, 29]. Beyin hariç çoğu aerobik doku tarafından glikoza alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanılabilmesi nedeniyle açlık gibi sınırlı glikoz mevcudiyeti durumlarında değerli hale gelirler [28, 29]. Yağ asitleri, hücre zarı fosfolipitlerinin bileşenleridir ve farklı hücreler farklı yağ asidi bileşimine sahiptir. Bunlar diyet, metabolizma, hormonal çevre ve genetik gibi faktörlerden etkilenebilir [30, 31]. Hücre zarının yağ asidi profili, zarın fiziksel yapısını, dolayısıyla da zar proteinlerinin (reseptörler, enzimler, iyon kanalları vb.) hareket ve işlevlerini etkiler [30, 31]. Ayrıca, hücre zarı yağları diaçilgliserol, seramit, lizofosfolipit ve endokannabinoidler gibi hücre haberleşmesinde yer alan moleküllerin öncülleridir. Bu sinyal moleküllerinin yağ asidi bileşimleri ve biyolojik aktiviteleri kaynak aldıkları hücre zarının yağ asidi bileşiminden etkilenmektedir [32, 33]. Hücre zarı yağlarından salınan veya hücrelere alınan yağ asidi türü metabolik, işlevsel veya sinyal ile ilgili yollar üzerinde önemli rolere sahip olabilir. Örneğin, doymuş yağ asitlerinden miristik

asit (14: 0) ve palmitik asit (16: 0), hücre zar proteinlerinin açılması ve böylece zara tutunmalarında görev alırken [34, 35], ω-6 çoklu doymamış yağ asidi olan AA, pek çok düzenleyici rolü olan prostaglandin (PG)'ler, tromboksanlar ve lökotrien (LT)'ler gibi eikozanoidlerin sentezinde kullanılan öncül moleküldür [18, 36]. Bazı yağ asitleri, transkripsiyon faktörlerinin ekspresyon veya aktivitesini düzenleyebilir, böylece hücrelerin gen ekspresyonu ve protein üretimi üzerinde etkiye sahip olabilirler [37]. Bu etkiler, yağ asitlerinin yağ asidi sentezi ve oksidasyonu, lipoprotein metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyon gibi metabolik olayların düzenlenmesinde rol üstlenmesine olanak sağlar [37]. Bu nedenle yağ asitlerinin hücre/doku metabolizması ve fonksiyonu, hormonal ve diğer sinyallere yanıt verme gibi hayati işlevler üzerinde etkili olabilecek bir biyolojik aktiviteye sahip olduğunu, böylelikle sağlık ve hastalık riskini etkilediğini söylemek mümkündür.

### Yağ Asitleri ve Hastalıklar Arasındaki İlişki

Yağ asitlerinin fizyolojik rollerinden dolayı hastalıkların gelişim ve tedavi süreçlerinde etkili olabileceği hipotezi birçok çalışmaya konu olmuş; adipoz doku, eritrosit hücre zarı ve plazma gibi biyolojik örnekler üzerinde araştırmalar yapılmıştır. İncelemelerde kullanılan biyolojik materyalin türü, yağ asidi kompozisyonuna dair elde edilecek verilerin hangi zaman aralığını yansıtacağını etkilemektedir. Örneğin; serum ve plazma örnekleri güncel yağ asidi kompozisyonunu gösterirken, eritrosit hücre zarı eritrosit ömrüne benzer şekilde birkaç aylık, adipoz doku ise yıllarla ifade edilen sürelerle dair bilgi sağlamaktadır [38, 39]. Psikiyatrik hastalıklar, kanser, inflamatuvar hastalıklar, insülin direnci ve nörodejeneratif hastalıklar yağ asitleri ile ilişkileri bakımından araştırılan hastalıklardan bazıları [40-45] olmakla birlikte kalp-damar hastalıkları (KDH), yağ asitleri ile ilişkisi bakımından incelenen hastalıkların başında gelmektedir [46].

Psikopatoloji ile yağ asitleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, eritrosit hücre zarı yağ asidi kompozisyonu araştırılmıştır. Ortaya çıkan sonuçlar şizofreninin negatif semptomları ile miristik asit, margarik asit ve nervonik asit arasında negatif; eikosinik asit, erüsik asit, GLA ve dokosadienik asit arasında pozitif korelasyon bulunduğu yönündedir [43]. Diyetle alınan yağ asidi ile kolorektal kanser arasında ilişki bulunabileceği hipoteziyle tasarlanan bir çalışmada, adipoz doku yağ asidi profili gaz kromatografisi

yöntemiyle analiz edilmiş, kolorektal kanser hastalarında bazı yağ asidi (palmitoleik asit [16:1n-9], DGLA [20:3n-6] ve dokosapentaenik asit (DPA) [22:5n-3]) düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek, ALA düzeyinin ise düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca kolorektal kanser hastalığı bulunanların çoklu doymamış yağ asidi düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte yağ asidi profilindeki bu değişikliklerin diyet kaynaklı mı yoksa metabolizma değişikliği neticesinde mi meydana geldiğinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır [44]. Serum yağ asitlerinin ülseratif kolitle ilişkili olup olmadığını inceleyen bir çalışmada; ülseratif kolit olgularında doymuş yağ asidi ve AA düzeyinde azalma, OA, LA, EPA ve DPA düzeyinde artış tespit edilmiş, serum yağ asidi düzeylerinin sitokin üretimini değiştirerek immünomodülatör etki gösterebileceği ileri sürülmüştür [47]. HIV ile enfekte hastaların plazma örneklerinde yapılan bir çalışmada düşük GLA seviyesi, düşük CD4 hücre sayısı ve artmış ölüm veya hastaneye yatış riski ile ilişkili bulunmuş ve yağ asitlerinin tedavide olumlu katkılar sağlayabileceği ifade edilmiştir [42]. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının yağ asidi metabolizma bozuklukları ile birlikte görülmesinden hareketle, yağ asitlerinin biyobelirteç olma potansiyeli bulunduğunu düşünen araştırmacılar, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı bulunanların eritrosit yağ asidi profilini incelemiştir. Elde edilen veriler alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında palmitik asit, palmitoleik asit, SA ve OA'nın azaldığı; özellikle EPA ve DHA olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin arttığı yönünde olup yağ asitlerinin biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ileri araştırmaların gerekliliği vurgulanmıştır [48]. Tüketilen yağın insülin direnci üzerinde etkisi olup olmadığını sorgulayan bir çalışmada sağlıklı gönüllüler doymuş yağ asidi ve tekli doymamış yağ asidi içerikli diyet grupları olmak üzere ikiye ayrılmış ve üç ay boyunca bu diyetler uygulanmıştır. Ortaya çıkan sonuçlar; doymuş yağ asidi diyeti tüketiminin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğunu, tekli doymamış yağ asidi diyeti uygulanan grupta ise insülin duyarlılığında bir değişiklik meydana getirmediğini göstermiştir [49]. Yağ asitlerinin Alzheimer Hastalığı ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, eritrosit yağ asidi profili, pozitron emisyon tomografisi (PET) ile ölçülen neokortikal beta-amiloid yükü sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Klinik öncesi fazdaki (bilişsel bozulmadan önce) değişikliklerin incelendiği bu çalışmada yüksek neokortikal beta-amiloid yükü tespit edilen hastalarda artmış AA ve azalmış DPA profili gözlenmiştir [50].



## Yağ Asitleri ve Kalp-Damar Hastalıkları Arasındaki İlişki

KDH tüm dünyada insidansı, prevalansı ve mortalitesi yüksek olan hastalıkların başında gelmektedir [51, 52]. Bu hastalıkların tanı, tedavi ve yönetiminde kullanılabilecek yeni yaklaşımların araştırılması büyük öneme sahiptir. Yağ asitlerinin KDH ile ilişkili olabileceği uzun yıllardır araştırmalara konu olmaktadır. Yağ asitlerinin ventriküler fibrilasyon ile ilişkisinin izole sıçan kalbinde araştırıldığı bir çalışmada palmitik asidin miyositlerde kalsiyum akışını artırarak ventriküler fibrilasyon oluşturduğu bulunmuştur [53]. Grekin vd. sıçanlar üzerinde yağ asidinin sempatik etkilerini incelemiş; portal vene sodyum oleat infüzyonunun sempatik aktivasyonla adrenalin, noradrenalin seviyelerini ve kan basıncını artırdığını göstermişlerdir [54]. Kobay ventrikül miyositlerinde voltaj-kenetleme yöntemi ile yağ asitlerinin voltaj duyarlı kalsiyum akışı üzerindeki etkileri incelenmiş; yağ asitlerinin kalsiyum akışını artırarak aritmi oluşturabileceği gösterilmiştir. Ancak, 12 karbondan daha kısa zincirli veya esterleşmiş (oleik ve palmitik metil esterler) yağ asitlerinde böyle bir etki görülmemiştir. Aritmik etkinin uzun zincirli ve serbest (esterleşmemiş) karboksil grubu olan yağ asitleri tarafından oluşturulabileceği ortaya konmuştur [55]. Yağ asitlerinin KDH ile ilişkisi birçok klinik çalışma ile de irdelenmiştir. Yağ asidi ile ailesel KDH riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada bireylerin serum serbest yağ asidi (SYA) düzeyinin yüksekliği ile ebeveynlerin KDH riski arasında doğrusal bir orantı olduğu gösterilmiştir [56]. Koroner arter hastalığı (KAH) teşhisinde SYA tolerans testinin kullanılma potansiyelini araştırılan bir çalışmada, katılımcılara yağ içerikli solüsyon uygulanmış ve heparinle lipoliz indüklenerek SYA düzeyinde artış sağlanmıştır. Serum SYA düzeyinde meydana gelen artış ve ilerleyen süredeki düzeyleri KAH bulunanlarda KAH bulunmayanlara göre daha yüksek bulunmuş, SYA'nın KAH için erken indikatör olarak kullanılma potansiyeline işaret edilmiştir [57]. Yağ asitlerinin akut proinflatuvar etkisini incelemeyi hedefleyen bir araştırmada, sağlıklı gönüllülere yağ ve heparin uygulaması yapılarak kan SYA düzeylerinde artış sağlanmış, bu artışın oksidatif stresi indüklediği, proinflatuvar etki gösterdiği ve brakial arterde vazodilatasyonu bozduğu bulunmuştur [58]. Obez ve zayıf kadınlar üzerinde yapılan klinik bir çalışmada, zayıf kadınlara artan konsantrasyonlarda SYA içerikli intravenöz infüzyon ve obez kadınlara serum SYA seviyesini düşürmek için antilipolitik etkili nikotinik asit analogu (acipimox) uygulamaları yapılmıştır.

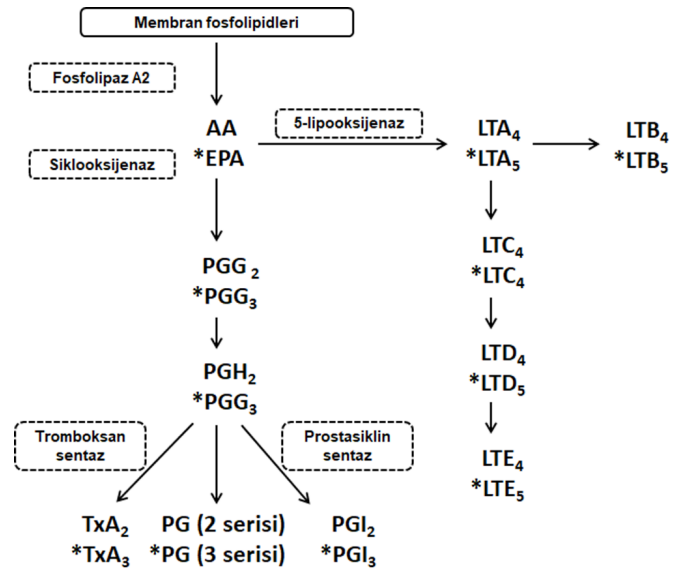
Zayıf kadınlarda SYA yükselmesinin mikrovasküler fonksiyonu bozduğu ve obez kadınlarda SYA azalmasının mikrovasküler fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür [59]. Mathew vd. kan yağ asidi konsantrasyonundaki artışın ateroskleroz ve diğer KDH'ye neden olan erken vasküler anormallikleri başlatabileceğine dair veriler elde etmiştir [60]. Artriyal fibrilasyon ile yağ asidi ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, 65 yaşından büyük kadın ve erkeklerden oluşan katılımcılarda SYA düzeyinin yüksek olmasının atrial fibrilasyona neden olduğu bulunmuştur [61].

Farklı yağ asitlerinin biyolojik aktivitelerinin de farklı olması nedeniyle, KDH'de toplam yağ asidi düzeyi değişikliklerinin incelenmesinden öte kompozisyon değişikliklerinin analiz edilmesiyle daha detaylı veriler elde edilmektedir. Her bir yağ asidi için gözlenen değişiklik doğrudan incelenebileceği gibi, kompozisyon verileri kullanılarak yağ asidi metabolizmasında görev alan enzimlerin aktiviteleri, dolayısıyla da yağ asidi metabolizması hakkında da bilgi sağlanabilmektedir [62, 63]. Bunun için enzimlerin ürünü olan yağ asidinin, substrat olan yağ asidine oranından faydalanılmaktadır. Cis-palmitoleik asit sentezinde görev alan SCD enzimi aktivitesinin kalp yetmezliği ile bağlantılı olup olmadığını konu alan bir çalışmada katılımcıların plazma yağ asidi kompozisyonu gaz kromatografisi ile belirlenmiş, 16:1n-7/16:0 ve 18:1n-9/18:0 oranları kullanılarak SCD aktivitesi hesaplanmıştır. Çalışma verileri cis-palmitoleik asit ve SCD aktivitesi ile kalp yetmezliği arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir [62]. KDH kaynaklı ölüm riski ile desatüraz enzim aktiviteleri arasında korelasyon bulunup bulunmadığının inceleyen bir çalışmada, gaz kromatografisi ile ölçülen plazma ve eritrosit hücre zarı yağ asitleri üzerinden desatüraz enzim aktiviteleri (SCD: 16:1n-7/16:0, D6D: 18:3n-6/18:2, D5D: 20:4n-6/20:3) hesaplanmıştır. KDH mortalitesi ile SCD aktivitesi arasında pozitif, D5D aktivitesi arasında negatif korelasyon tespit edilmiş; D6D aktivitesi arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır [63].

Yağ asidi kompozisyonunun yorumlanmasında kullanılan bir yöntem de yağ asitlerinin benzer özelliklerine (doymuş, çoklu doymamış, omega 3, omega 6 gibi) göre gruplandırılması ve çeşitli indeksler oluşturulmasıdır. Örneğin Omega 3 indeksi, eritrosit hücre zarındaki  $\omega$ -3 türevi yağ asitlerinin (EPA ve DHA) yüzdelerinin toplamı olarak tanımlanır ve KDH açısından bu değerlerin %8'den büyük olması düşük risk %4'ten küçük olması yüksek risk olarak değerlendirilir [64].

Omega-3 türü yağ asitleri KDH'ye karşı koruyucu olarak bilinmekle birlikte etki mekanizmaları tümüyle açıklanmış

değildir [65]. Yağ asitleri, yapılarında bulunan çift bağ sayısı ve bu bağların konumuna göre kalp-damar sistemi üzerinde farklı etkiler ortaya çıkarmaktadır [66]. Omega-3 yağ asitleri içerdikleri çift bağ sayısının fazla olması ve yapılarında uzun karbon zinciri içermeleri nedeniyle hücre zarı akışkanlığını etkileyerek hücre zarı proteinleri (reseptörler, enzimler, iyon kanalları vb.), yağları ve sinyal moleküllerinin aktivitelerini değiştirebilmektedir [67]. Bu yağ asitlerinin; antiinflamatuvar özellikleriyle [68], sinyal yollarını etkileyerek [69] ve antiaritmik [70] aktiviteleriyle kalp-damar sistemi için koruyucu etki yaptıkları gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri 3-dihidroksi-3-metilglutaril-CoA enzimini baskılayarak kolesterol seviyesini düşürmekte böylece de anti-arterosklerotik etki göstermektedir [71]. Kardiyoprotektif etkinin oluşumunda  $\omega$ -3 türevi yağ asitlerinin eikozanoid sentezinde öncül olarak kullanılması da önemli bir etkidir. Eikozanoidler, esansiyel yağ asitlerinden türetilen 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asitlerinin (örn; DHGL, AA ve EPA) oksidasyon ürünleridir. Fosfolipaz A2 enzimi hücre zarı yağlarından yağ asitlerini ayırdıktan sonra; siklooksijenazların etkisiyle PG'ler, lipooksijenazların etkisiyle LT'ler oluşturulur (Şekil 4). Öncül bileşik olarak  $\omega$ -6 türevi yağ asidi olan AA kullanılması durumunda 2 çift bağ içeren ve kalp-damar sağlığı açısından olumsuz etkilere sahip "2" serisi PG'ler, tromboksan A2 (TxA<sub>2</sub>) ve prostasiklin I2 (PGI<sub>2</sub>) meydana gelirken,  $\omega$ -3 türevi EPA kullanıldığında "3" serisi PG'ler, tromboksan A3 (TxA<sub>3</sub>) ve prostasiklin I3 (PGI<sub>3</sub>) oluşmaktadır [71, 72]. Benzer şekilde lipooksijenaz yolağında; AA'dan "4" serisi LT'ler oluşurken EPA'dan "5" serisi LT'ler meydana gelmektedir [71]. İnsanlarda doku fosfolipidinin AA içeriği daha yüksek olduğu için AA'dan üretilen eikozanoidler diğerlerine (DHGL ve EPA'dan üretilen) göre daha baskındır [73]. PG'ler mide salgısı, rahim kasılması, üreme, kan basıncı kontrolü ve inflamasyon gibi çok çeşitli süreçleri düzenlemektedirler [74]. TxA<sub>2</sub> platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyona neden olurken TxA<sub>3</sub>'ün bu etkileri daha zayıftır [75]. PGI<sub>2</sub> ve PGI<sub>3</sub>'ün fizyolojik etkileri ise platelet agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyon şeklindedir. Özetlemek gerekirse; eikozanoidler, sentezlerinde yer alan öncül yağ asidi türüne göre farklı fizyolojik etkiler oluşturmaktadırlar. Omega-3 yağ asitlerinden sentezlenen eikozanoidler  $\omega$ -6 türevinden sentezlenenlere kıyasla, platelet agregasyonu, vazokonstrüksiyon oluşturma ve inflamatuvar etkilerinin daha düşük olması gibi nedenlerle kalp-damar sistemi üzerinde koruyucu özellik göstermektedirler [76].



Şekil 4: Araşidonik asit ve eikozapentaenoik asitten eikozanoid sentezi

AA: araşidonik asit, EPA: eikozapentaenoik asit, PG: prostaglandin, LT: lokotrien TxA: tromboksan

Epidemiyolojik çalışmalar, Grönland'da yaşayan ve geleneksel diyetleri yüksek miktarda balık içeren Eskimo toplumunda, ateroskleroz ve kronik inflamatuvar hastalık insidansının düşük olduğunu göstermiştir [77]. Bu toplumda, plazma trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterol düzeyleri düşük, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri yüksektir [78]. Bu farklılıklar, EPA ve DHA bakımından zengin içeriğe sahip olmasından dolayı balık tüketimine atfedilmiş olup, başka toplumlarda da deniz ürünleri tüketimi düşük koroner kalp hastalığı ve inflamatuvar hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir [78, 79]. Deniz ürünlerinden alınan EPA, trombositler ve endotel hücreler dahil olmak üzere hücre zarlarının fosfolipitlerine dahil edilir. Tromboksan sentezinde AA yerine EPA kullanıldığında TxA<sub>2</sub>'ye göre zayıf platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyon gösteren TxA<sub>3</sub>, agregasyon inhibisyon gücü PGI<sub>2</sub>'ye yakın olan PGI<sub>3</sub> oluşmaktadır [80]. Ayrıca hem EPA hem de DHA'nın, D6D için LA ile yarışarak AA sentezini, böylece de eikozanoid oluşumu için kullanılabilirliğini azalttığı öne sürülmüştür [81]. Öte yandan bu yağ asitleri, AA'dan türetilen LT'lerin (4 serisi) oluşumunu azaltarak daha zayıf inflamatuvar etkili LT'lerin (5 serisi) oluşumunu artırabilir [80]. Bu nedenlerle,  $\omega$ -3 yağ asitleri ateroskleroz gelişimine ve diğer kalp damar hastalıklarına karşı koruma sağlayabilir.

Sonuç olarak, yağ asitlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı birçok fizyolojik süreçte önemli rol üstlendiklerini söylemek mümkündür. Biyolojik aktivitelerinin ise yağ

asidi türüne göre değişkenlik göstermesi nedeniyle yağ asidi kompozisyon değişiklikleri ile hastalıklar arasında ilişki olabileceği çok sayıda çalışmaya konu olmuş ve güncelliğini korumaktadır. Bu hastalıkların başında ise KDH gelmektedir. KDH-yağ asidi kompozisyonu ilişkisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, mevcut veriler genel olarak yağ asidi kompozisyonunun KDH ile ilişkili olabileceğini işaret etmektedir [45, 46, 61, 82-84]. Meta analiz verileri de yağ asitlerinin KDH için biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini tartışmakla birlikte var olan bilginin eksik olduğunu ve klinik çalışmalarla güçlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [85, 86]. Dahası besin tüketimi, yaşam tarzı, genetik havuz gibi toplumsal farklılıkların yağ asidi kompozisyonunda değişiklikler meydana getirebileceği [9-13] dikkate alınır farklı toplumlarda yapılacak çalışmalar KDH-yağ asitleri ilişkisinin aydınlatılmasına kayda değer katkılar sağlayacaktır [87]. Ayrıca gelişen teknolojinin daha detaylı analiz imkanları sunması bu konudaki güncel çalışmalarla yeni bilgiler keşfedilmesini olanaklı hale getirmektedir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Bu yayın için herhangi bir maddi destek alınmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Burdge GC, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids. *World Rev Nutr Diet* 2015; 112: 1-16.
2. Tvřzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155(2): 117-30.
3. Papamandjaris AA, MacDougall DE, Jones PJ. Medium chain fatty acid metabolism and energy expenditure: obesity treatment implications. *Life Sci* 1998; 62(14): 1203-15.
4. Konukoğlu D. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2008; 12(3): 121-129.
5. Gurr MI, Harwood JL, Frayn KN. *Lipid biochemistry*. Vol. 409. 2002: Springer.
6. Sardesai VM. The essential fatty acids. *Nutr Clin Pract* 1992; 7(4): 179-86.
7. Flores G, Blanch GP, Del Castillo MLR. Effect of postharvest methyl jasmonate treatment on fatty acid composition and phenolic acid content in olive fruits during storage. *J Sci Food Agric* 2017; 97(9): 2767-2772.
8. Becker W, Eriksson A, Haglund M, Wretling S. Contents of total fat, fatty acids, starch, sugars and dietary fibre in Swedish market basket diets. *Br J Nutr* 2015; 113(9): 1453-65.
9. Navarro-Prado S, Schmidt-RioValle J, Montero-Alonso MA, Fernandez-Aparicio A, Gonzalez-Jimenez E. Unhealthy Lifestyle and Nutritional Habits Are Risk Factors for Cardiovascular Diseases Regardless of Professed Religion in University Students. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(12).
10. Elorinne AL, Alfthan G, Erlund I, et al. Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148235.
11. Dias Fda S, Passos ME, do Carmo M, Lopes ML, Valente Mesquita VL. Fatty acid profile of biscuits and salty snacks consumed by Brazilian college students. *Food Chem* 2015; 171: 351-5.
12. Chaouachi A, Chamari K, Roky R, et al. Lipid profiles of judo athletes during Ramadan. *Int J Sports Med* 2008; 29(4): 282-8.
13. Sarri KO, Linardakis MK, Bervanaki FN, Tzanakis NE, Kafatos AG. Greek Orthodox fasting rituals: a hidden characteristic of the Mediterranean diet of Crete. *Br J Nutr* 2004; 92(2): 277-84.
14. Hamilton JA, Johnson RA, Corkey B, Kamp F. Fatty acid transport: the diffusion mechanism in model and biological membranes. *J Mol Neurosci* 2001; 16(2-3): 99-108; discussion 151-7.
15. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *European journal of pharmacology* 2011; 668: S50-S58.
16. Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Cunnane SC.  $\alpha$ -Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2009; 80(2): 85-91.
17. Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic acid: Physiological role, metabolism and nutritional implications. *Frontiers in physiology* 2017; 8: 902.
18. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 345-76.
19. Solinas G, Borén J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? *Molecular metabolism* 2015; 4(5): 367-377.
20. Paton CM, Ntambi JM. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(1): E28-37.
21. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J Biol Chem* 1999; 274(1): 471-7.



22. Rodriguez A, Sarda P, Nessmann C, Boulot P, Leger CL, Descomps B. Delta6- and delta5-desaturase activities in the human fetal liver: kinetic aspects. *J Lipid Res* 1998; 39(9): 1825-32.
23. Abe Y, Okada T, Iguchi H, et al. Association of changes in body fatness and fatty acid composition of plasma phospholipids during early puberty in Japanese children. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(12): 1102-9.
24. Sjögren P, Sierra-Johnson J, Gertow K, et al. Fatty acid desaturases in human adipose tissue: relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance. *Diabetologia* 2008; 51(2): 328-335.
25. Maruyama C, Yoneyama M, Suyama N, et al. Differences in serum phospholipid fatty acid compositions and estimated desaturase activities between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2008; 0812050007-0812050007.
26. Saito E, Okada T, Abe Y, et al. Docosahexaenoic acid content in plasma phospholipids and desaturase indices in obese children. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2011; 1102040344-1102040344.
27. Ramirez M, Amate L, Gil A. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl: S95-s101.
28. Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res* 2014; 53: 124-44.
29. Schonfeld P, Reiser G. Brain energy metabolism spurns fatty acids as fuel due to their inherent mitotoxicity and potential capacity to unleash neurodegeneration. *Neurochem Int* 2017; 109: 68-77.
30. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(2): 112-24.
31. Rawicz W, Olbrich KC, McIntosh T, Needham D, Evans E. Effect of chain length and unsaturation on elasticity of lipid bilayers. *Biophys J* 2000; 79(1): 328-39.
32. Vasquez V, Krieg M, Lockhead D, Goodman MB. Phospholipids that contain polyunsaturated fatty acids enhance neuronal cell mechanics and touch sensation. *Cell Rep* 2014; 6(1): 70-80.
33. De Craene J-O, Bertazzi DL, Bär S, Friant S. Phosphoinositides, Major Actors in Membrane Trafficking and Lipid Signaling Pathways. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(3): 634.
34. Hedro JA, Collier E, Watkinson A. Myristyl and palmityl acylation of the insulin receptor. *J Biol Chem* 1987; 262(3): 954-7.
35. Olson EN, Towler DA, Glaser L. Specificity of fatty acid acylation of cellular proteins. *J Biol Chem* 1985; 260(6): 3784-90.
36. Samuelsson B. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes: formation and biological roles. *Harvey lectures* 1979; 75: 1-40.
37. Pegorier JP, Le May C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids. *J Nutr* 2004; 134(9): 2444s-2449s.
38. Katan MB, Deslypere JP, Penders M, van Staveren WA. Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids. *Annals of nutrition and metabolism* 1991; 35(5): 249-252.
39. Farquhar JW, Ahrens EH. Effects of dietary fats on human erythrocyte fatty acid patterns. *The Journal of clinical investigation* 1963; 42(5): 675-685.
40. Fielding BA. Omega-3 index as a prognosis tool in cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20(5): 360-365.
41. LeWitt PA, Li J, Lu M, Guo L, Auinger P. Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression. *Neurology* 2017; 88(9): 862-869.
42. Kabagambe EK, Ezeamama AE, Guwatudde D, Campos H, Fawzi W. Plasma n-6 Fatty Acid Levels Are Associated With CD4 Cell Counts, Hospitalization, and Mortality in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73(5): 598-605.
43. Kim SW, Jhon M, Kim JM, et al. Relationship between Erythrocyte Fatty Acid Composition and Psychopathology in the Vienna Omega-3 Study. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151417.
44. Cottet V, Vaysse C, Scherrer ML, et al. Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(1): 192-201.
45. Malik VS, Chiuve SE, Campos H, et al. Circulating Very-Long-Chain Saturated Fatty Acids and Incident Coronary Heart Disease in US Men and Women. *Circulation* 2015; 132(4): 260-8.
46. Jackson KH, Harris WS. Blood Fatty Acid Profiles: New Biomarkers for Cardiometabolic Disease Risk. *Curr Atheroscler Rep* 2018; 20(5): 22.
47. Wiese DM, Horst SN, Brown CT, et al. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PLoS One* 2016; 11(5): e0156387.
48. Maciejewska D, Marlicz W, Ryterska K, Banaszczak M, Jamiol-Milc D, Stachowska E. Changes of the Fatty Acid Profile in Erythrocyte Membranes of Patients following 6-Month Dietary Intervention Aimed at the Regression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 5856201.
49. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44(3): 312-319.



50. Goozee K, Chatterjee P, James I, et al. Alterations in erythrocyte fatty acid composition in preclinical Alzheimer's disease. *Scientific reports* 2017; 7(1): 1-9.
51. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(1): 1-25.
52. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36(40): 2696-705.
53. Makiguchi M, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5(4): 753-61.
54. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* 1995; 26(1): 193-8.
55. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(14): 6452-6.
56. Carlsson M, Wessman Y, Almgren P, Groop L. High levels of nonesterified fatty acids are associated with increased familial risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6): 1588-94.
57. Westphal S, Gekeler GH, Dierkes J, Wieland H, Luley C. A free fatty acid tolerance test identifies patients with coronary artery disease among individuals with a low conventional coronary risk profile. *Heart Vessels* 2002; 16(3): 79-85.
58. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52(12): 2882-7.
59. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy. *Diabetes* 2004; 53(11): 2873-82.
60. Mathew M, Tay E, Cusi K. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 9.
61. Khawaja O, Bartz TM, Ix JH, et al. Plasma free fatty acids and risk of atrial fibrillation (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2012; 110(2): 212-6.
62. Djousse L, Weir NL, Hanson NQ, Tsai MY, Gaziano JM. Plasma phospholipid concentration of cis-palmitoleic acid and risk of heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5(6): 703-9.
63. Ebbesson SE, Lopez-Alvarenga JC, Okin P, et al. Heart rate is associated with markers of fatty acid desaturation: the GOCADAN study. *International journal of circumpolar health* 2012; 71(1): 17343.
64. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39(1): 212-20.
65. Lee SM, An WS. Cardioprotective effects of omega -3 PUFAs in chronic kidney disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 712949.
66. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Effects of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratios on coronary atherosclerosis in statin-treated patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013; 111(1): 6-11.
67. Fan Y-Y, Ly LH, Barhoumi R, McMurray DN, Chapkin RS. Dietary docosahexaenoic acid suppresses T cell protein kinase C $\theta$  lipid raft recruitment and IL-2 production. *The Journal of Immunology* 2004; 173(10): 6151-6160.
68. Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010; 142(5): 687-698.
69. Chen J, Shearer GC, Chen Q, et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation* 2011; 123(6): 584-593.
70. O'Keefe JH, Jr., Abuissa H, Sastre A, Steinhilber DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97(8): 1127-30.
71. Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1990; 52(1): 1-28.

72. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* 2017; 45(5): 1105-1115.
73. Covington M. Omega-3 fatty acids. *American family physician* 2004; 70(1): 133-140.
74. Dönmez ME, Asova M. Prostaglandinlerin Kadın Reprodüktif Sistemi Üzerine Etkileri Ve Gebelikte Kullanılmaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 1987; 7(1): 9-15.
75. Tuncer M. Ateroskleroz ve endotele-bağımlı cevaplar. *FABAD J. Pharm. Sci* 1991; 16(239): 249.
76. Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(3): 441-5.
77. Eskimo diets and diseases [Editorial]. *Lancet* 1983; 1: 1139-41.
78. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30(6): 785-807.
79. Rimm EB, Appel LJ, Chiuve SE, et al. Seafood Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 138(1): e35-e47.
80. Westphal C, Konkel A, Schunck W-H. CYP-eicosanoids—a new link between omega-3 fatty acids and cardiac disease? *Prostaglandins & other lipid mediators* 2011; 96(1-4): 99-108.
81. Boudreau MD, Chanmugam PS, Hart SB, Lee SH, Hwang DH. Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids at a constant ratio of n-3 to n-6 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1): 111-7.
82. Kamleh MA, McLeod O, Checa A, et al. Increased Levels of Circulating Fatty Acids Are Associated with Protective Effects against Future Cardiovascular Events in Nondiabetics. *J Proteome Res* 2018; 17(2): 870-878.
83. Frohnert BI, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Moran A, Steffen LM, Sinaiko AR. Relation between serum free fatty acids and adiposity, insulin resistance, and cardiovascular risk factors from adolescence to adulthood. *Diabetes* 2013; 62(9): 3163-3169.
84. Ouchi S, Miyazaki T, Shimada K, et al. Low Docosahexaenoic Acid, Dihomo-Gamma-Linolenic Acid, and Arachidonic Acid Levels Associated with Long-Term Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure in Different Nutritional Statuses. *Nutrients* 2017; 9(9).
85. Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al. alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(6): 1262-73.
86. Sanders TA. Protective effects of dietary PUFA against chronic disease: evidence from epidemiological studies and intervention trials. *Proc Nutr Soc* 2014; 73(1): 73-9.
87. Banini AE, Allen JC, Allen HG, Boyd LC, Lartey A. Fatty acids, diet, and body indices of type II diabetic American whites and blacks and Ghanaians. *Nutrition* 2003; 19(9): 722-6.