

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

**TIBBİ ETKİSİ OLAN YAĞ ASİTLERİNİN
FİTOTERAPİDE KULLANIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. MİNE AKGÖÇ BÖCEKÇİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI

ANKARA
Şubat 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

**TIBBİ ETKİSİ OLAN YAĞ ASİTLERİNİN
FİTOTERAPİDE KULLANIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. MİNE AKGÖÇ BÖCEKÇİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI

ANKARA
Şubat 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 10/02/2010



Prof. Dr. Turhan BAYKAL
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Gülçin SALTAN
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Resimler ve Şekiller	IV
Tablolar	V
Kısaltmalar	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BOTANİK BÖLÜM	5
2.1.1. Boraginaceae Familyası	5
2.1.2. <i>Nonea</i> Medicus Cinsi	5
2.1.3. <i>Nonea stenosolen</i> Boiss.&Bal.	6
2.2. KİMYASAL BÖLÜM	8
2.2.1. Lipitlerin Sınıflandırılması	9
2.2.1.1. Yağ Asitleri	9
2.2.1.1.1. Doymuş Yağ Asitleri	11
2.2.1.1.2. Doymamış Yağ Asitleri	14
2.2.1.1.3. Siklik Yağ Asitleri	23
2.2.1.1.4. Okside Yağ Asitleri	24
2.2.1.1.5. Asetilenik Yağ Asitleri	24
2.2.1.2. Gliserolipitler	25
2.2.1.3. Gliserofosfolipitler	25
2.2.1.4. Sfingolipitler	25
2.2.1.5. Sterol Lipitleri	26
2.2.1.6. Prenol Lipitleri	26
2.2.1.7. Sakkarolipitler	27
2.2.1.8. Poliketitler	27
2.2.2. Sabit Yağlar	28
2.2.2.1. Sabit Yağ Elde Etme Yöntemleri	29

2.2.2.2. Sabit Yağın Rafine Edilmesi	30
2.2.2.3. Sabit Yağların Teşhisi	32
2.2.2.4. Sabit Yağların Ayırım ve Saflaştırılmaları	33
2.2.2.5. Sabit Yağların Yapı Tayinleri	34
2.2.2.6. Sabit Yağların Analizleri	34
2.2.2.7. Sabit Yağların Kalite Kontrolleri	36
2.2.2.8. Yağ Asidi İçeren Preparatlar	39
2.2.2.9. Yağ Asidi Kaynakları	44
 2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE BÖLÜMÜ	 47
2.3.1. n-3 ve n-6 Yağ Asitlerinin Metabolizmaları	47
2.3.2. Yağ Asitlerinin Biyolojik Aktiviteleri	57
2.3.2.1. İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri	57
2.3.2.2. Atopik Dermatit Üzerindeki Etkileri	64
2.3.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	68
2.3.2.4. Kanser Üzerindeki Etkileri	80
2.3.2.5. Diyabet Üzerindeki Etkileri	87
2.3.2.6. Obezite Üzerindeki Etkileri	90
2.3.2.7. Ülser Üzerindeki Etkileri	91
2.3.2.8. Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	92
2.3.2.9. Antiviral ve Antimikrobiyal Etkileri	94
2.3.2.10. Karaciğer Üzerindeki Etkileri	95
 3. GEREÇ ve YÖNTEM	 96
 3.1. BİTKİSEL MATERYAL	 96
3.2. YÖNTEMLER	97
3.2.1. Sabit Yağ Elde Edilmesi ve Miktar Tayini	97
3.2.2. Yağ Asitlerinin Metilasyonu	98
3.2.3. GC-MS ile Yağ Asitlerinin Analizi	99

4. BULGULAR	100
4.1. SABİT YAĞ MİKTARLARI	100
4.2. TOHUM YAĞLARININ GC-MS İLE YAĞ ASİDİ ANALİZ SONUÇLARI	100
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	105
6.ÖZET	110
7. SUMMARY	112
8. KAYNAKLAR	114
9. TEŞEKKÜR	143
10. ÖZGEÇMİŞ	144

RESİMLER ve ŞEKİLLER

Resim/ Şekil No:	Resim/ Şekil Adı:	Sayfa No:
Resim 1	<i>Nonea stenosolen</i> Boiss & Bal. genel görünüşü	7
Resim 2	<i>Ribes nigrum</i> L. (Grossulariaceae)	65
Resim 3	Evening primrose (<i>Oenothera biennis</i> , Oenotheraceae)	68
Resim 4	Laboratuvar tipi Soxhlet apareyi	98
Şekil 1	Doymuş yağ asitlerinin kimyasal formülleri	13
Şekil 2	Doymamış yağ asitlerinin kimyasal formülleri	19
Şekil 3	Linoleik asit ve en sık rastlanan CLA izomerlerinin kimyasal formülleri	22
Şekil 4	Siklopentenik yağ asitlerinin genel kimyasal formülü	24
Şekil 5	Trigliserit yapısı	29
Şekil 6	Akrolein oluşumu	32
Şekil 7	n-6 ve n-3 yağ asiti metabolizması	48
Şekil 8	EPA, DGLA ve AA'dan eikozanoit üretimi	51
Şekil 9	DGLA, AA ve EPA'dan türeyen tromboksan, lökotrien ve 1, 2 ve 3 serisi prostaglandinlerin oluşumu	53
Şekil 10	Kardiyovasküler hastalık, yağ asitleri ve çevresel etkenler arasındaki ilişki	69
Şekil 11	Taurin'in kimyasal yapısı	72
Şekil 12	<i>Nonea stenosolen</i> (NS-I) tohum yağının GC-MS kromatogramı	102
Şekil 13	<i>Nonea stenosolen</i> (NS-II) tohum yağının GC-MS kromatogramı	103
Şekil 14	<i>Nonea stenosolen</i> (NS-III) tohum yağının GC-MS kromatogramı	104

TABLÖLAR

Tablo No:	Tablo Adı:	Sayfa No:
1	Doymuş yağ asitlerinin isim, sistematik isim, yapı ve sembolleri	12
2	Doymamış yağ asitlerinin isim, sistematik isim, yapı ve Sembolleri	18
3	AA, EPA ve DHA'dan türeyen eikozanoitler ve biyolojik Etkileri	55
4	Numunelerin % yağ verimleri	100
5	<i>Nonea stenosolen</i> tohum yağlarının yağ asiti bileşimleri (%)	101
6	<i>Nonea</i> türlerinin tohum yağlarının bazı doymamış yağ asitlerinin bileşimleri (%)	108

KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklaması
20-HETE	20-hidroksieikozatetraenoik asit
AA	Araşidonik asit
ACF	Aberrant crypt foci
Ag ⁺ -SPE	Ag ⁺ -ion solid phase extraction
Ag ⁺ -TLC	Ag ⁺ -silica gel thin liquid chromatography
ALA	α -Linolenik asit
AOCS	American Oil Chemists Society
APC	Adenomatosis polyposis coli geni
APC	Antijen sunan hücreler
CCC	Counter current chromatography
CLA	Konjuge linoleik asit
CLN	Konjuge linolenik asit
COX	Siklooksijenaz
cPLA ₂	Sitozolik fosfolipaz A ₂
DGLA	Dihomo γ -linolenik asit
DHA	Dokozahekzaenoik asit
EET	14,15-Epoksieikozatrienoik asit
EGFR	Epidermal growth factor
EPA	Eikozapentaenoik asit
EPO	Evening primrose oil (Çuha çiçeği yağı)
FDA	Food and drug administration
GC-MS	Gas chromatography- Mass spectrophotometer
GLA	γ -Linolenik asit
HbA _{1c}	Hemoglobin A1c
HDL	High dansity lipoprotein
HPLC	High-pressure liquid chromatography
HRV	Heart rate variability

IFN	Interferon
IL	Interlökin
ISO	International Standardization Organization
IUBMB	The International Union of Biochemistry and Molecular Biology
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LA	Linoleik asit
LOX	Lipooksijenaz
LT	Lökotrien
MHC	Major histocompatibility complex
MUFA	Monounsaturated fatty acid
NF-kB	Nuclear factor kappa
NK	Natural killer
NSAİ	Non-steroidal antiinflamatuvar
PG	Prostaglandin
PPAR	Peroksim proliferatör aktive edici reseptör
PUFA	Polyunsaturated fatty acid
RP HPLC	Reverse phase HPLC
SDA	Stearidonik asit
SFA	Saturated fatty acid
SFE	Supercritical fluid extraction
SREBP	Sterol regulatory element binding protein
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
TX	Tromboksan
WHO	World Health Organization

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uzun zincirli yağ asitlerinin alkollerle oluşturduğu doğal esterler olarak tanımlanan lipidlerin en önemli alt sınıflarından birisi yağ asitleridir. Doymuş ve doymamış yağ asitleri, üzerinde en fazla çalışma yapılan gruplardır. Doymamış yağ asitleri, içerdiği doymamışlığa göre tekli (Monounsaturated fatty acid; MUFA) veya çoklu (Polyunsaturated fatty acid; PUFA) doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır. PUFA'lar yağ asiti zincirinin sonundaki metil grubu ile karboksil grubuna en uzak konumda bulunan çifte bağ arasındaki karbon atomu sayısına göre, "n-3" ya da "ω-3" ve "n-6" ya da "ω-6" yağ asitleri olarak iki temel gruba ayrılmaktadır¹⁻³.

İki ve daha fazla sayıda çifte bağ taşıyan, insan vücudunda sentezlenemeyen ve diyetle alınması gereken yağ asitleri "esansiyel yağ asitleri" olarak isimlendirilmektedir^{1,4-8}. Esansiyel yağ asitleri olarak bilinen n-3 ve n-6 PUFA'lar, hücre membran fosfolipitlerinin yapısında yer almakla birlikte, vücutta başlıca inflamatuvar, aterojenik, trombotik ve mide-barsak mukozasını koruyucu mekanizmalar olmak üzere, birçok fizyolojik etkiden sorumlu prostaglandin, lökotrien ve tromboksan gibi eikozanoitlerin prekürsörüdürler^{1,4,5,9}. Uzun zincirli PUFA'lar başlıca kardiyovasküler sistem, immun sistem ve kolon kanseri üzerinde olumlu etkilere sahip olup, antiinflamatuvar ve antiülserojenik aktiviteleri, atopik dermatit, diyabet, epilepsi ve depresyon üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle birçok araştırmaya konu olmuştur^{2,6,10-27}. Çoklu doymamış yağ asitlerinde, çifte bağların transformasyonu ile meydana gelen pozisyonel ve geometrik izomer karışımları olan "konjuge yağ asitleri" de son yıllarda sağlık üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle araştırmalara konu olmaktadır^{28,29}.

Geçmişten günümüze kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın öneminde büyük artış olmakla birlikte, akut miyokard enfarktüsünden ölüm oranı halen yüksektir. Birçok epidemiyolojik çalışma, kardiyovasküler hastalıklardan korunmada n-3 PUFA'ların yararlı olduğunu göstermiştir. Akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, standart tedaviye ek olarak n-3 PUFA verilmesinin ani kardiyak ölüm riskini azalttığı belirlenmesiyle, özellikle α -linolenik asit (ALA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) bakımından zengin bir kaynak olan balık tüketimi artmıştır^{2,30}. Günümüzde EPA ve DHA'nın en önemli kaynakları balık yağı ve diğer deniz ürünleri yağları olarak kabul edilmektedir. Ancak balık tüketimi kötü koku, ağır metal kontaminasyonu ve vejeteryan olma gibi durumlar nedeniyle kısıtlanmaktadır. Ayrıca balık çeşitleri arasında içerdikleri EPA ve DHA miktarları açısından da farklılıklar bulunmaktadır. Bundan dolayı, EPA ve DHA içeren gıda destekleri kardiyovasküler hastalıklarda tedaviye ek olarak tercih edilmektedir^{2,14-18}.

Doymamış yağ asitleri vücutta ayrıca kolesterol taşıyıcı olarak da rol oynamaktadır. Doymamış yağ asitlerinin kolesterol ile yaptığı esterler, doymuş yağ asitlerinin oluşturduğu esterlerden daha hareketlidir ve böylece kolesterolün arter çeperinde birikmesi engellenmiş olur. Bu nedenle, arteriosklerozda doymamış yağ asitleri tavsiye edilmektedir^{2,15,17}. Doymuş yağ asitlerinin kalp hastalıkları, kanser ve otoimmün hastalık riskini arttırdığı³¹, doymamış yağ asitlerinin ise bu riski azalttığı bildirilmiştir³². Bu nedenle, farmakolojik önemi olan PUFA'lar hem endüstrinin hem de tüketicinin ilgi odağı haline gelmiştir^{2,6,15}. Çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle PUFA'ların, ülkemizde ara ürün statüsünde olan Sağlık Bakanlığı'ndan izinli birçok preparatı bulunmaktadır.

Vücuttaki etkilerini belirlemek üzere PUFA'lar üzerinde yapılan araştırma sayısı artmakla birlikte, beslenme ve endüstriyel amaçlarla, alternatif doğal PUFA kaynaklarının tespitine yönelik çalışmalar da çoğalmaktadır^{33,34}. PUFA'ların üretimini sağlamak amacıyla biyoteknolojik yöntemlere de başvurulmaktadır⁸. Bu durum yağ asiti kaynağı olabilecek bitkilerin tohum yağlarının araştırılmasının önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, γ -linolenik asit (GLA) bakımından zengin bir kaynak olan Boraginaceae familyasından *Nonea stenosen* Boiss. & Bal. bitkisinin tohum yağının yağ asiti bileşiminin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, ülkemizde üç farklı bölgeden toplanan *N. stenosen*'in tohum yağları elde edilerek metillenmiş ve hazırlanan yağ asiti metil esterlerinin GC-MS yöntemi ile teşhis ve miktarları saptanmıştır. Böylece yağ asiti bileşimi açısından Türkiye'de daha önce üzerinde çalışma yapılmamış olan *N. stenosen*'in, bu açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

“Tıbbi Etkisi Olan Yağ Asitlerinin Fitoterapide Kullanımı” isimli tezimize ait teorik bilgiler, çalışma materyalimizi oluşturan bitkinin ait olduğu familya ve genusa dair bilgilerin verildiği ve bitkinin morfolojik özelliklerinin açıklandığı “Botanik Bölüm”, lipitlerin sınıflandırıldığı ve kimyasal analizlerinin verildiği “Kimyasal Bölüm” ve biyolojik aktivitelerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların derlendiği “Biyolojik Aktivite Bölümü” başlıkları altında toplanmıştır.

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Boraginaceae Familyası

Boraginaceae familyası dünyada 100 cins ve 2000 kadar tür ile temsil edilen, tropikal, subtropikal ve ılıman bölgelerde yayılış gösteren büyük bir familyadır. Familya üyeleri yıllık, iki yıllık ya da çok yıllık otsu bitkiler olup, nadiren çalı veya ağaç şeklindedir. Yaprakları basit, alternan dizilişli ve sert tüylü ya da nadiren tüysüz. Çiçekler aktinomorf, bazen zigomorf simetrlili. Kaliks gamosepal, 5 loplu. Korolla 5 loplu, boğaz kısmında pul, tüy ya da kıvrımlar taşır. Stamen 5. Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli, 4 gözlü, her gözde bir ovüllü. Stilus ginobazik. Meyva 4 nuksa ayrılan bir şizokarp, bazen bir drupa³⁵⁻³⁸.

Boraginaceae familyası bitkileri genellikle Akdeniz Bölgesinde yetişmekte ve bir Akdeniz ülkesi olan ülkemizde de oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. Bu familyanın Türkiye florasında doğal olarak yetişen 34 cins ve 315 türü bulunmaktadır^{37,39}. Yaygın türleri *Borago officinalis*, *Symphytum officinale*, *Trachystemon orientalis*'dir³⁸.

2.1.2. *Nonea Medicus* Cinsi

Tek ve çok yıllık glandular tüylü otsu bitkiler. Yapraklar basit, kaliks boyunun 1/3-1/2'sine kadar bölünmüş. Korolla beyaz, sarı, kahverengimsi pembe, mavi, menekşe veya koyu erguvan renkli, huni şeklinde, boğaz kısmı 5 adet küçük tüylü pullara sahip. Meyveler tüylü veya tüysüz, dik veya hafif yatay gagalı. Türkiye florasında kayıtlı 19 tür ile temsil edilmektedir^{40,41}.

2.1.3. *Nonea stenosolen* Boiss. & Bal.

Çok yıllık, sert tüylü. Yapraklar mızraksı-yumurta şeklinde. Kaliks yoğun sert tüylü. Korolla morumsu kırmızı, darca huni şeklinde. Meyveler yumurta biçiminde, ufak tüylü, siyahımsı kahverenkli, gaga yana doğru. Çiçeklenme zamanı Mayıs'tan Temmuz'a kadardır. Yetiştirme ortamı, açık alanlar, yol kenarları, tarlalar, step, kayalık yerlerdir. 1000-2140 m kadar olan yüksekliklerde yetişir⁴⁰.

Nonea stenosolen Boiss & Bal. (Resim 1) endemik bir türdür. İç Anadolu'da yaygın olan tür, Kahramanmaraş, Malatya, Adıyaman'a kadar yayılır. İran-Turan elementidir⁴⁰.

Nonea stenosolen Boiss & Bal.'in sistematikteki yeri⁴⁰

Bölüm	: Spermatophyta
Altbölüm	: Angiospermae
Sınıf	: Dicotyledonae
Altsınıf	: Sympetalae
Takım	: Lamiales
Familya	: Boraginaceae
Cins	: <i>Nonea</i> Medicus
Tür	: <i>Nonea stenosolen</i> Boiss & Bal.



Resim 1: *Nonea stenosolen* Boiss & Bal. genel görünüşü

2.2. Kimyasal Bölüm

Lipitler uzun zincirli yağ asitlerinin alkollerle oluşturduğu doğal esterlerdir. Karbon, hidrojen ve oksijen ihtiva ederler. Lipitler yapılarında fosfor veya azot da ihtiva edebilirler. Yalnız C,H,O'dan meydana gelmiş lipitlere “basit lipitler” , başka atomları da taşıyanlara “bileşik lipitler” adı verilir. Basit lipitlerden yağ asitlerinin gliserol ile meydana getirdiği esterlere “gliserit”, yüksek molekül ağırlıklı alifatik alkollerle meydana getirdikleri esterlere “serit” ve sterol ile meydana getirdikleri esterlere “sterit” adı verilir. Gliseritler, drog olarak kullanılan sabit yağların, serit ve steritler de mumların başlıca kısmını teşkil ederler. Sabit yağlar ve mumlar basit lipitlere, fosfolipit ve glikolipitler ise bileşik lipitlere örnek olarak verilebilir^{1,5}.

Lipitler bitkiler ve hayvanlarda hücre yapısında yer alan bileşiklerdir. Bunlar membran fosfo ve glikolipitleri gibi hücre yapısında yer alırlar. Mumlar ve kütin gibi yapıların da bileşiminde yer alarak hücre koruyucu özellik gösterirler. Ayrıca, hücre için enerji kaynağıdır¹.

Lipitler doğada genellikle hidrofobik bazen de amfolitik yapıda bulunup, apolar organik solvanlarda çözünür veya polar organik solvanlarda güçlükle çözünürler ve uçucu değildirler. Bu özelliklerinden dolayı, “sabit yağlar” adı verilir. Bitkisel yağların çoğu oda ısısında sıvıdır. Bununla birlikte, bitkisel yağ olan kakao yağı oda sıcaklığında katıdır, ancak tropikal bölgelerde sıvıdır. Hayvansal yağların çoğu ise katıdır. Balık yağı, doymamış yağ asidi miktarı fazla olduğu için sıvıdır¹.

Yapısal ve biyosentetik perspektiften bakıldığında lipitler için birçok tanımlama mümkün olmakla birlikte, yıllar içinde değişik sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır. Ancak, kapsamlı bir sınıflandırma

için lipitler, karbanyon temelli tiyoester kondensasyonlarının ve/veya isopren birimlerinin karbokasyon temelli kondensasyonlarının tamamı veya bir kısmından meydana gelen hidrofobik veya amfolitik küçük moleküller olarak tanımlanmaktadır⁴².

Lipitlerin nomenklatürü International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) ve The International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) tarafından bildirilmiştir. Lipitler, kimyasal yapılarına göre sekiz temel sınıf altında toplanmaktadır⁴². Bunlar;

- 1) Yağ Asitleri
- 2) Gliserolipitler
- 3) Gliserofosfolipitler
- 4) Sfingolipitler
- 5) Sterol Lipitleri
- 6) Prenol Lipitleri
- 7) Sakkarolipitler
- 8) Poliketidler

2.2.1. Lipitlerin Sınıflandırılması

2.2.1.1 Yağ Asitleri

Yağ asitlerindeki açıl gruplar ve konjuge sınıflar metilen grup serilerinin tekrarlanması ile oluşur ve bu kısımlar lipit yapısına hidrofobik karakter verirler. Bitkisel yağ asitlerinin büyük bir çoğunluğu 2 grup altında toplanır: Doymuş yağ asitleri ve bunların doymamış homologları. Her iki grupta da 18 ve 16 karbon atomlu yağ asitleri en yaygın olanlarıdır¹.

Yağ asitlerinin alt gruplarından ilkinin bir terminal karboksilik asit grubu taşıyan düz zincirli doymuş yağ asitleri oluşturur. Bu yapı metil sübstitüentlerinin eklenmesi ile değişiklik gösterir. Metil gruplarının eklenmesi ile mikolik asit gibi kompleks dallanmış zincirli yağ asitleri oluşabilmektedir. Dallanmış zincirli yağ asitlerinde en uzun zincir bu bileşenlerin zincir uzunluğunu belirler. Temel yapı üzerinde bir veya daha fazla çift bağ veya asetilenik bağ gibi çeşitli varyasyonlar oluşabilir. Bazı alt gruplarda oksijen, halojen, nitrojen ve sülfür gibi heteroatomlar karbon zincirine bağlanabilir. 3 veya 6 karbon atomu taşıyan siklik yağ asitleri ve oksijen veya nitrojen taşıyan heterosiklik halkalara da doğada rastlanmaktadır. Son zamanlarda tespit edilen alt gruplara ise siklopentenil yağ asitleri örnek verilebilir⁴².

Değişik fonksiyonel gruplar taşıyan, dallanmamış daha kompleks yağ asitleri biyosentetik prekürsörlerde bulunan toplam karbon atomu sayısı ile tanımlanır (oktadekanoitler)⁴². Araşidonik asitten türeyen eikozanoitler ise prostaglandinleri, lökotrienleri ve diğer yapısal türevlerini içerir⁴³. Dokozanoitler 22 karbon atomu içerirler ve dokosahekzaenoik asit'ten türerler⁴⁴.

Yağ asitleri suda çözünmez, organik solvanlarda çözünürler. Tuz oluşturabilir, esterleşebilir ve metil esterleri uçucu olduğu için gaz kromatografisi ile teşhisleri yapılabilir. IUPAC terminolojisine göre, düz zincirli yağ asitleri ana hidrokarbolarından sonra isimlendirilirler. Etilenik bağların pozisyonu karboksil karbonunun sayılması ile gösterilir ve etilenik bağların geometrisi *cis* ve *trans* olarak ifade edilir. En çok bilinen *cis* ve *trans* etilenik bağa sahip yağ asidi konjuge linoleik asit'tir¹⁷.

Yağ asitleri birçok tanımlanmış ve tanımlanma sürecinde olan alt gruba sahip olmakla birlikte, geleneksel yaklaşımla beş alt grup altında incelenmektedir^{1,5}:

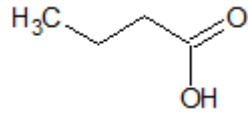
- 1) Doymuş yağ asitleri
- 2) Doymamış yağ asitleri
- 3) Okside yağ asitleri
- 4) Siklik yağ asitleri
- 5) Asetilenik yağ asitleri

2.2.1.1.1 Doymuş Yağ Asitleri

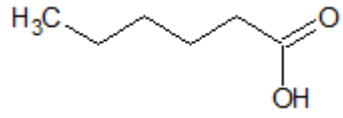
Doymuş yağ asitleri $C_n H_{2n} O_2$ genel formülü ile ifade edilirler. Buradaki “n” sayısı genellikle çifttir. 12’den az sayıda karbon taşıyanlar ile 20 ve daha fazla sayıda karbon atomu taşıyan doymuş yağ asitlerine (Saturated Fatty Acids: SFA) daha seyrek rastlanmaktadır¹. Palmitik asit bitkisel yağlarda en çok bulunan doymamış yağ asitidir. Doymuş yağ asitlerinin fizyolojik bir aktivitesi bulunmamaktadır. Fakat hemen hemen tüm lipitler doymuş yağ asitlerini de ihtiva etmektedir^{1,5}. Doymuş yağ asitlerine örnekler Tablo 1’de, bu yağ asitlerinin kimyasal formülleri Şekil 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1: Doymuş yağ asitlerinin isim, sistematik isim, yapı ve sembolleri

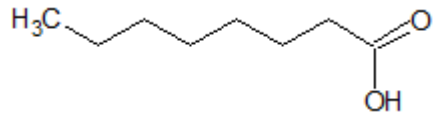
İSİM	SİSTEMATİK İSİM	YAPI	SEMBOL
Bütirik asit	Bütanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	4:0
Kaproik asit	Hekzanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	6:0
Kaprilik asit	Oktanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	8:0
Kaprik asit	Dekanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	10:0
Laurik asit	Dodekanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	12:0
Miristik asit	Tetradekanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14:0
Palmitik asit	Hekzadekanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16:0
Stearik asit	Oktadekanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	18:0
Araşidik asit	Eikozanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	20:0
Behenik asit	Dokozanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	22:0
Lignoserik asit	Tetrakozanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	24:0
Serotik asit	Hekzakozanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$	26:0
Montanik asit	Oktakozanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{COOH}$	28:0
Melisik asit	Triakontanoik asit	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{28}\text{COOH}$	30:0



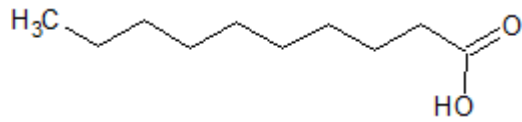
Bütirik Asit



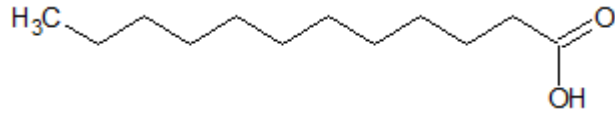
Kaproik Asit



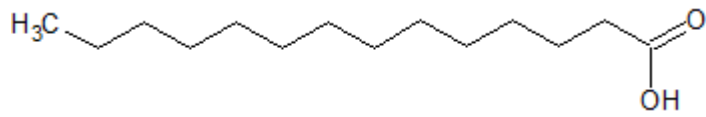
Kaprilik Asit



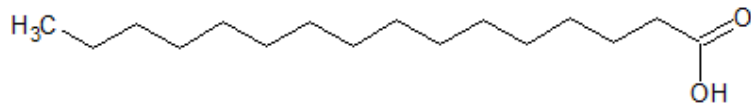
Kaprik Asit



Laurik Asit

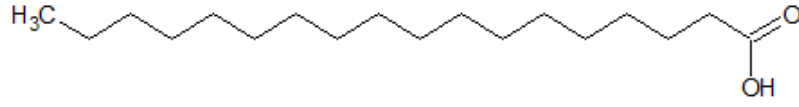


Miristik Asit

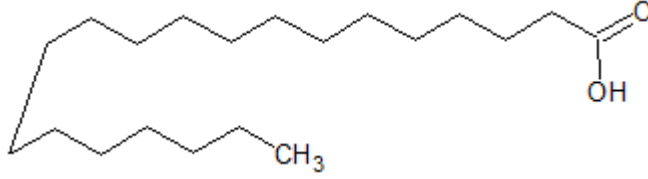


Palmitik Asit

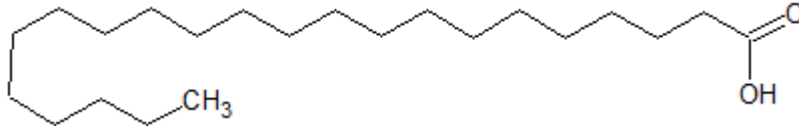
Şekil 1: Doymuş yağ asitlerinin kimyasal formülleri



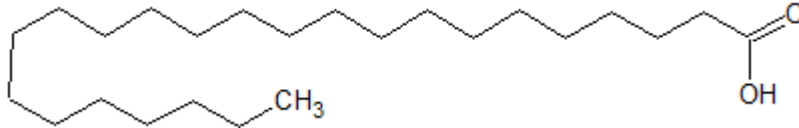
Stearik Asit



Araşidik Asit



Behenik Asit



Lignoserik Asit

Şekil 1: Doymuş yağ asitlerinin kimyasal formülleri (devamı)

2.2.1.1.2. Doymamış Yağ Asitleri

Doymamış yağ asitleri $C_nH_{2(n-a)}O_2$ genel formülü ile gösterilmektedir. Bu formüldeki “a” çifte bağ sayısını göstermektedir¹. Yağ asiti zincirinin sonundaki metil grubu ile karboksil grubuna en uzak konumda bulunan çifte bağ arasındaki karbon atomu sayısına göre doymamış yağ asitleri n-3 ya da ω -3 ve n-6 ya da ω -6, n-9, vb. yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır^{1,4,7,20,38}. ω ve n olarak ifade edilen nomenklatür, yağ asitlerinin sınıfını belirtmektedir. Bu ifade terminal metil grubundan itibaren sayıldığında etilenik bağların pozisyonunu gösterir.

Etilenik bağlar *cis* olmalıdır ancak, konjuge etilenik bağlar için bu nomenklatür kullanılamaz^{1,17}. n-3 yağ asitlerinde metil grubundan itibaren sayıldığında ilk çift bağ üçüncü karbondan, n-6 da ise altıncı karbondadır. Buna göre, linoleik, γ -linolenik ve araşidonik asit n-6 ya da ω -6 serisi, α -linolenik asit ise n-3 ya da ω -3 serisi yağ asididir. Pratikte yağ asitleri sadece karbon atomu sayısı ve doymamışlık sayısı verilerek belirtilir. Bu durumda doymamışlık konumu da belirtilmelidir. Yağ asitlerini tanımlarken kullanılan ilk rakam içerdikleri karbon atomu sayısını, ikinci rakam çift bağ sayısını, “n” harfinden sonra gelen rakam ise yağ asitinin metil ucundan başlanınca ilk çift bağın kaçınıcı karbondan olduğunu gösterir. n-6 ve n-3 çoklu doymamış yağ asitleri karbon atom zincirinde 2 veya daha fazla çift bağ olan yağ asitleridir. Örneğin linoleik asit'in (LA,18:2 n-6) 18 karbon atomu ve 2 çift bağ bulunur ve ilk çift bağ metil sonundan itibaren sayıldığında, 6. karbondan yer almaktadır^{1,7,38}.

Doymamış yağ asitleri, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tekli doymamış yağ asitleri insan vücudunda sentez edilebilir. Tekli doymamış yağ asitlerine oleik asit, gadoleik asit, palmitoleik asit ve erusik asit, çoklu doymamış yağ asitlerine linoleik asit (LA), α -linolenik asit (ALA), γ -linolenik asit (GLA), araşidonik asit (AA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) örnek verilebilir³³. Doymamış yağ asitlerine dair örnekler Tablo 2'de, bu örneklerle dair kimyasal formüller Şekil 2'de gösterilmektedir.

Bitkisel yağlarda yer alan doymamış yağlar, yağ asitlerinin *cis* izomerlerinden oluşur. Örnek olarak oleik asit, LA, ALA ve GLA verilebilir^{1,38}. *Trans* yağ asitleri ise sıvı bitki yağlarının hidrojenizasyonu sırasında oluşan izomerlerdir. Doğal bitkisel yağlar *cis* yağ asitleri taşıdıkları halde, yağların işlem görmeleri sırasında *trans* yağ asitleri oluşabilir¹.

En önemlileri C₁₈ serisi yağ asitleridir. Bunların doymamışlık konfigürasyonları “Z” dir ve çoklu doymamış moleküllerde çifte bağ 1,4-dien düzeninde bulunmaktadır¹.

C₁₈ serisine örnekler;

C_{18:1} : 9-oktadekenoik Asit: Oleik Asit

C_{18:2} : 9,12-oktadekadienoik Asit: Linoleik Asit

C_{18:3} : 9,12,15-oktadekatrienoik Asit: α-Linolenik Asit

C_{18:4} : 6,9,12,15-oktadekatetraenoik asit: Stearidonik asit

Karbon sayısı 16’dan az ve 20’den çok olan doymamış yağ asitleri daha az yaygındır¹;

C_{16:1} : 9-hekzadesenoik asit: Palmitoleik Asit

C_{22:1} : 13-dokosenoik asit: Eruzik Asit

Bunların pozisyon izomerleri de nadirdir¹;

C_{18:1} : 6-oktadesenoik Asit: Petroselinik Asit

C_{18:3} : 6,9,12-oktadekatrienoik Asit: γ- Linolenik Asit

Bazıları da ender bulunan yağ asitleridir¹;

C_{20:4} : 5,8,11,14-oktadekatetraenoik Asit :Araşidonik Asit

Klasik yağ asitleri dışında bilinen bazı yapılar ise bir cins, bir familya veya bir grup familya için karakteristiktir. Örneğin, γ-linolenik asit Boraginaceae familyası bitkilerinin yağlarında bulunan karakteristik doymamış yağ asidi’dir^{1,38}.

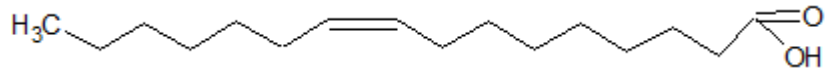
Bu yağ asitlerinde doymamışlık bazen Z, bazen de E olabilir. (Örn. Eleostearik asit, C_{18:3} (9Z,11E,13E)). Doymamışlıklar veya doymamışlığın biri üçlü bağ olabilir (Örn. Krepeninik asit), 6’dan fazla doymamışlık olabilir (Örn. Parinarik asit, C_{18:4} (9Z,11E,13E,15E))¹.

Sıvı yağ kullanmayan toplumlarda linolenik asit eksikliği görülür. Bu eksiklik büyümede yavaşlama, deride kabuklanma, akne ve

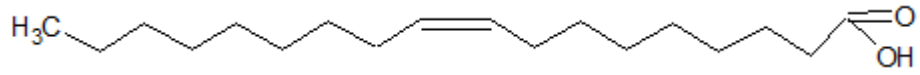
saç dökülmesi şeklinde seyreder. Diyetle çoklu çifte bağlı doymamış yağ asidi oranı yüksek olan sıvı yağ verilince bu belirtiler ortadan kalkar. Buna benzer belirtiler vitaminlerde de görüldüğü için eskiden çoklu çifte bağlı doymamış yağ asitlerine F vitamini denmiştir¹. Fakat artık bu terim kullanılmamakta ve bu asitlere esansiyel yağ asitleri denmektedir. İki ve daha fazla sayıda çifte bağ taşıyan, insan vücudunda sentezlenemeyen ve diyetle alınması gereken yağ asitleri “esansiyel yağ asitleri” olarak isimlendirilir^{1,4-8}. n-3 ve n-6 PUFA'lar esansiyel yağ asitleri olarak bilinmektedir. Esansiyel yağ asitleri hücre membran fosfolipitlerinin yapısında yer alırlar, eikozanoitlerin (prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar) prekürsörüdürler^{1,4,5}. Esansiyel yağ asitleri, hücre membranları için önemli bir bileşen oluşturup, membran akışkanlığı, membran zincir enzimi ve reseptörlerinin davranışını etkilerler⁴⁵.

Tablo 2: Doymamış yağ asitlerinin isim, sistematik isim, yapı ve sembolleri

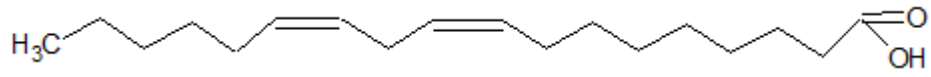
İsim	Sistematik İsim	Yapı	Sembol	Seri
Palmitoleik asit	(Z)-9-hekzadesenoik asit	$C_{16}H_{30}O_2$	16:1	ω -7
Oleik asit	(Z)-9-oktadesenoik asit	$C_{18}H_{34}O_2$	18:1	ω -9
Linoleik asit	(Z,Z)-9,12-oktadekadienoik asit	$C_{18}H_{32}O_2$	18:2	ω -6
α -Linolenik asit (ALA)	(Z,Z,Z)-9,12,15-oktadekatrienoik asit	$C_{18}H_{30}O_2$	18:3	ω -3
γ -Linolenik asit (GLA)	(Z,Z,Z)-6,9,12-oktadekatrienoik asit	$C_{18}H_{30}O_2$	18:3	ω -6
Gadoleik asit	(Z)-9-eikosaenoik asit	$C_{20}H_{30}O_2$	20:1	----- ----
Dihomo- γ -linolenik asit (DGLA)	(Z,Z,Z)-8,11,14-eikozatrienoik asit	$C_{20}H_{34}O_2$	20:3	ω -6
Araşidonik asit (AA)	(Z,Z,Z,Z)-5,8,11,14-oktadekatetraenoik asit	$C_{20}H_{32}O_2$	20:4	ω -6
Eikozapentaenoik asit (EPA)	(Z,Z,Z,Z,Z)-5,8,11,14,17-eikozapentaenoik asit	$C_{20}H_{30}O_2$	20:5	ω -3
Eruzik asit	(Z)-13-dokozaenoik asit	$C_{22}H_{42}O_2$	22:1	ω -9
Dokozahekzaenoik asit (DHA)	(Z,Z,Z,Z,Z,Z)-4,7,10,13,16,19-dokozahekzaenoik asit	$C_{22}H_{32}O_2$	22:6	ω -3



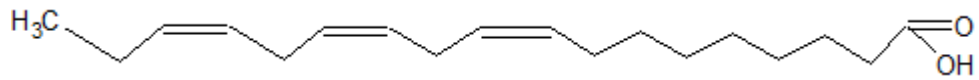
Palmitoleik asit



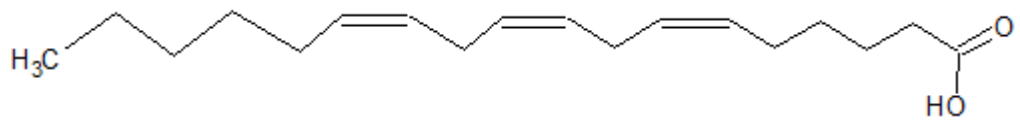
Oleik asit



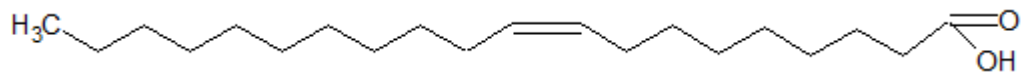
Linoleik asit (LA)



α -Linolenik asit (ALA)

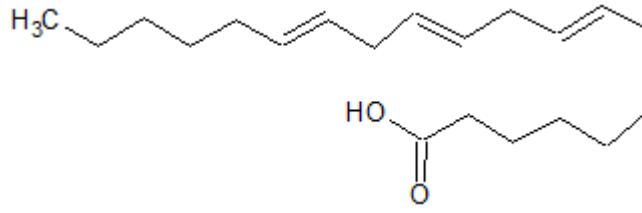


γ -linolenik asit (GLA)

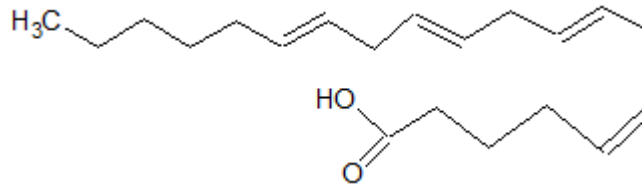


Gadoleik asit

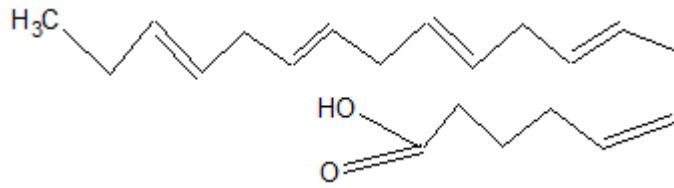
Şekil 2: Doymamış yağ asitlerinin kimyasal formülleri



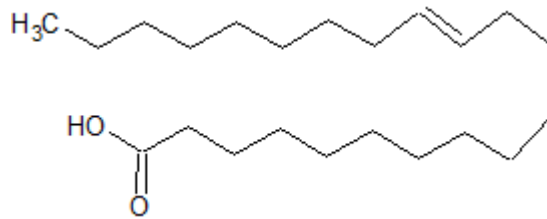
Dihomo γ-linolenik asit (DGLA)



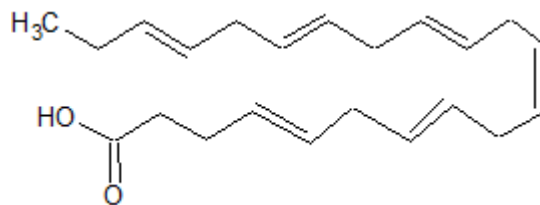
Araşidonik asit (AA)



Eikozapentaenoik asit (EPA)



Eruzik Asit



Dokozahekzaenoik asit (DHA)

Şekil 2: Doymamış yağ asitlerinin kimyasal formülleri (devamı)

Doymamış yağ asitleri ve bunların gliseritleri Ni katalizör karşısında hidrojenlenirse katılaşır. Bu işleme margarine etme denir. Hidrojenlendikten sonra yağın doymamışlık derecesi düşer ve acılaşıma azalır. Hidrojenlendirme işlemi % 50 oranında yapılırsa yarı katı yağlar elde edilir¹.

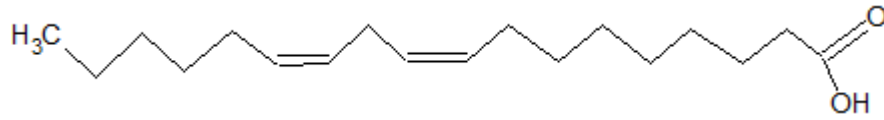
Konjuge Yağ Asitleri

Çoklu doymamış yağ asitlerinde, çifte bağların transformasyonu ile meydana gelen pozisyonel ve geometrik izomer karışımlarına “konjuge yağ asitleri” adı verilmektedir. Konjuge linoleik asit (Conjugated linoleic acid: CLA) terimi karbon zincirinin $\Delta 7,9$ -, $\Delta 8,10$ -, $\Delta 9,11$ -, $\Delta 10,12$ - ve/veya $\Delta 11,13$ - pozisyonlarında *cis* veya *trans* çifte bağ konfigürasyonu içeren oktadekadienoik asit'in pozisyonel ve geometrik izomerleri karışımı olarak tanımlanmaktadır. Linoleik asit'in en az 8 farklı izomeri bulunmaktadır. c9 ve t11 izomeri ile t10 ve c12 izomerleri en sık rastlanan izomerlerdir^{11,28} (Şekil 3). Bu izomerlerden c9,t11 izomeri biyolojik aktiviteye sahip en doğal form olarak bilinmektedir. Bu iki izomerin insan sağlığı üzerinde aktivitelerinin ve fiziksel etkilerinin değişik mekanizmaları bulunmaktadır. Konjuge linoleik asitler memeli hayvanların rumeninde, linoleik asit'in rumen mikroflorası tarafından biohidrojenasyonu ile ara ürün olarak oluşurlar^{46,47}.

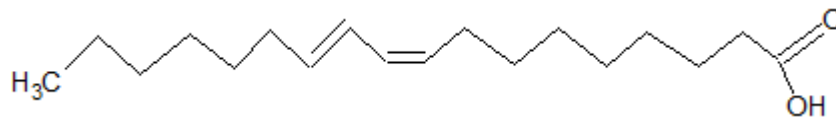
CLA'nın süt ürünlerinin yağında total olarak % 85-90 oranında alınması tavsiye edilmektedir. Doğal ürünlerde bulunan major CLA izomeri “rumenik asit” olarak bilinmektedir⁴⁸. Ruminant hayvanlardan elde edilen süt ve peynirde yüksek miktarda konjuge yağ asitleri bulunmaktadır. Ayrıca sığır, domuz, kuzu ve tavuk eti gibi çeşitli yiyeceklerde de konjuge yağ asitleri bulunmaktadır. Süt, yağ, krema, yoğurt ve peynir gibi diyet ürünlerinde 1.5-30 mg CLA/g yağ bulunmaktadır. İnsan sütünün total yağ asitlerinin % 0.12-0.15'ini CLA,

bunun da % 60'ının rumenik asit oluşturmaktadır. Çeşitli bitki yağları da az miktarda CLA (0.2-0.7 mg CLA/g) içermektedir⁴⁹.

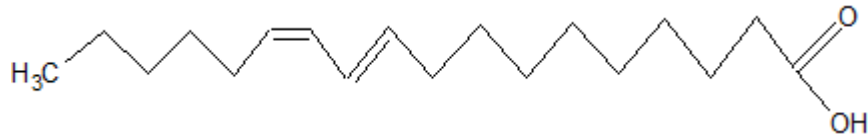
Genellikle doymuş ve *trans* yağ asitlerinin alımının azaltılması, n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımının artırılması tavsiye edilmekte olup, son yıllarda CLA'nın sağlık üzerindeki yararlı etkileri, özellikle antitumör ve antikarsinogenik etkileri nedeniyle araştırmalara konu olmaktadır²⁸. Konjuge linoleik asitler ruminal dokularda linoleik asit'ten başlayarak rumende yer alan bakteriler tarafından veya memelilerde *trans*-vaksenik asitin $\Delta 9$ -desatürasyonu ile sentezlenmektedir⁵⁰. Yağ diyetinin fazla alımı, adipoz doku ve insan sütünde CLA artışı ile ilişkilendirilmektedir⁵¹.



Linoleik Asit



Cis9trans11 CLA



Trans10cis12 CLA

Şekil 3: Linoleik asit ve en sık rastlanan CLA izomerlerinin kimyasal formülleri

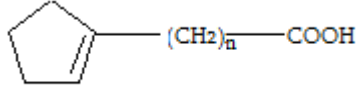
Bazı araştırmacılar CLA için farklı isimlendirme sistemi geliştirmişlerdir^{52,53}. Bu araştırmacıların geliştirdiği sistem olan n-7 terminolojisinin CLA'nın tüm yararlı izomerlerini ve prekürsörlerini kapsadığı beyan edilmektedir. Bu araştırmacılar “n-x” belirteçlerinin sadece *cis*-doymamış yağ asitlerine uygun olduğunu düşünmektedir. Ruminant tavşanlarda bulunan *trans*-vaksenik asit'in ve rumenik asit'in C11 ve C12 *trans* konfigürasyonunda çift bağları bulunmakta olup, bahsi geçen araştırmacılar buna “*trans* n-7 yağ asidi” adını vermektedir. Böylece “n-x” belirteçleri *cis*-yağ asitleri için kullanılırken, *trans* yağ asitleri için de “*trans* n-x yağ asiti” terimi kullanılarak, yağın içeriğinin özelleştirilmesi hedeflenmiştir. Çünkü CLA denildiğinde, bu terim konjuge yani gerçek linoleik asit'i değil, linoleik asit karışımını temsil etmekte olup, *trans* ön ekinin eklenmesi ile yağ asidinin normal bir yağ asidi değil, özel bir yağ asidi olduğu anlaşılmaktadır⁵².

Ayrıca birçok bitki tohum yağı da trienoik yağ asiti olan konjuge linolenik asiti (CLN) bol miktarda taşımaktadır⁵⁴. CLN'nin majör izomerleri ise, *c,t,c*, *c,t,t* ve *t,t,c* konfigürasyonundadır. Bazı bitkilerde β -eleostearik asit ve β -kalendik asit adı verilen izomerleri de bulunmaktadır. CLN'nin değişik kanser hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği saptanmakla birlikte değişik CLN izomerleri arasında aktivite farklarının gözlemlendiği belirtilmiştir²¹.

2.2.1.1.3. Siklik Yağ Asitleri

Karbon zincirinin kısmen siklik olduğu yapılardır (Siklopropan, siklopropen, siklopenten, furan ve sikloheksil). Şolmogrik asit, hidnokarpik asit ve gorlik asit bu gruba örnek olarak verilebilir. Bu grubun altında incelenen siklopentenik yağ asitleri (Şekil 4) aside dayanıklıdır. Mikroorganizmaların cidarını erittiklerinden lepra tedavisinde kullanılırlar. Hidroksilli siklopentenik yapılar ise, hayvansal

prostaglandinleri anımsatmaktadır (Örn.(-)-jasmonik asit). Bu moleküllerin bazıları hormonal özellikleri ile bitki büyüme düzenleyicileridir¹.



Şekil 4: Siklopentenik yağ asitlerinin genel kimyasal formülü

2.2.1.1.4. Okside Yağ Asitleri

Yağ asitleri oksitlenerek hidroksi, epoksi ve ketonik yağ asitlerini meydana getirirler¹.

Örneğin; Ketonik yağ asitleri (likanik asit)

Hidroksi yağ asitleri (risinoleik asit, konvolvulik asit, jalapik asit)

Epoksi yağ asitleri (vernolik asit)

Bitkilerde bu asitlerin esterlerine rastlanır. Ozlarla birleşerek glikorezinleri oluştururlar. Ayrıca, bazı ozlarla oluşturdukları bileşenler makrolit antibiyotikleri meydana getirir. Hidroksi yağ asitlerinin polimerizasyonu ile süberin oluşabilir ki, bu yapılar pürgatif etki göstermektedir¹ (Örn. Hint yağı).

2.2.1.1.5. Asetilenik Yağ Asitleri

Asetilenik yağ asitleri, $-C\equiv C-$ yapısındadırlar. Monoasetilenik yağ asitlerine stearolik asit, santalbik asit, krepeninik asit ve pirulik asit örnek verilebilir. Poliasetilenik yağ asitlerine canlı organizmalarda sıklıkla rastlanmamaktadır. En iyi bilinenlerden birisi, insanda *Bacilli* sp.'ye karşı etkili mikomisin'dir. Diğer bir örnek ise, kuvvetli antimikrobiyal etkiye sahip olan diynoik asit'tir⁵⁵.

2.2.1.2. Gliserolipitler

Gliserolipitler, gliserol içeren lipitlerin tamamını içine alır. Doğada çok bol bulunmaları, membran bileşeni olmaları, metabolik yakıt ve sinyal molekülü olarak önemleri nedeniyle ayrı bir sınıfta ele alınırlar. Bu grubun alt grupları arasında gliseroglikanlar yer almaktadır. Gliseroglikanlar, gliserole bağlı bir veya daha fazla sayıda şeker kalıntısı ile karakterize edilirler⁴².

2.2.1.3. Gliserofosfolipitler

Gliserolün hidroksil grupları ile ester oluşturmuş bir fosfat grubu içeren yapılara gliserofosfolipitler denir. Gliserofosfolipitlere doğada sıklıkla rastlanmakta olup, bunlar hücrelerin lipid bariyerleri için kilit bileşenlerdir. Hücresel membranın primer bileşeni ile hücre içi ve hücrelerarası proteinlerin bağlanma yeri olmalarının yanında, bazı gliserofosfolipitler ökaryot hücrelerde hem kendilerinin hem de membrandan türeyen ikincil mesajcıların prekürsörüdür⁴².

2.2.1.4. Sfingolipitler

Sfingolipitler kompleks bir grup olup, bir aminoasit olan serin ve uzun zincirli yağ asidi açıl-CoA tarafından sentezlenen sfingoit temelli ana yapının seramit, fosfosfingolipit, glikosfingolipit vb. dönüşmesi ile oluşurlar. Protein bileşimi içerirler⁴².

Memelilerdeki sfingoit temelli majör bileşene “sfingosin” adı verilmektedir. Bu bileşen doğada bulunan sfingoit temelli bileşenlerden biri olup, alkil zinciri uzunluğu, dallanma, çifte bağların pozisyonu ve sayısı, ek hidroksil grupların varlığı açısından değişiklikler gösterir. Sonuç olarak, mantarlar ve parazitler gibi birçok organizma grubu sfingoid temelli

bileşenlere yapısal benzerliği olan bileşenler üretebilmekte ve bu bileşenlerden bazıları sfingolipit metabolizmasında inhibitör rol oynamaktadır⁴².

Seromitler de sfingoit temelli türevlerin bir alt grubudur. Yağ asitleri genellikle zincir uzunluğu 14-26 karbon atomu arasında değişen doymuş ya da tekli doymamış yağ asitleridir ve 2. karbondan hidroksil grubunun varlığı ortak özelliktir. Seromitler genellikle daha kompleks sfingolipitlerin prekürsörüdür. Memelilerdeki majör fosfosfingolipitler ise sfingomyelinlerdir⁴².

2.2.1.5. Sterol Lipitleri

Sterol kategorisi biyolojik işleve göre alt gruplara ayrılmaktadır. Sterollerden olan kolesterol de, gliserofosfolipitler ve sfingomyelinler gibi membran lipitlerinin önemli birer komponentidir. Steroidlerin hormonlar ve sinyal molekülleri gibi değişik biyolojik rolleri bulunmaktadır⁵⁶. Steroidler ana iskeletteki karbon sayısına göre alt gruplara ayrılırlar. C₁₈ steroidleri östrojenleri kapsarken, C₁₉ steroidleri testosteron ve androsteron gibi androjenleri içerir. C₂₁ ise, glukokortikoid ve mineralokortikoid gibi progestojenleri kapsar⁵⁷. Sekosteroidler ise vitamin D gibi değişik formları içerirler. Sterollerin bir diğer alt grubunu da safra asitleri oluşturmaktadır⁵⁸.

2.2.1.6. Prenol Lipitleri

Prenoller, mevalonik asit yolağı ile üretilen isopentenil difosfat ve dimetilallil difosfatın 5 karbonlu prekürsöründen sentezlenirler. Bazı bakteriler ve bitkilerde isoprenoit prekürsörleri metilerytritol fosfat yolağından meydana gelirler. Çünkü basit isoprenoidler C₅ birimlerinin eklenmesi ile meydana gelir. Vitamin A ve fitanik asit ve bu asitin

oksidasyon ürünü olan pristanik asit C₂₀ isoprenoidler içinde yer alır. Karotenoidler antioksidan ve A vitamini prekürsörü olarak görev yapan basit pretenoidlerdir. Poliprenoller ve bunların fosforlanmış türevleri membranlar arasında oligosakkarit transferinde rol alırlar⁴².

2.2.1.7. Sakkarolipitler

Sakkarolipit yapılarında yağ asitleri bir şeker ana iskeletine bağlıdır ve membran bilayerleri ile geçimli yapılar oluştururlar. Sakkarolipitlerde, gliserofosfolipitler ve gliserolipitlerde bulunan gliserolün yerini şeker türevleri almıştır. Sakkarolipitler glikanlar olarak veya fosforlanmış türevler olarak oluşurlar. En bilindik sakkarolipit, gram-negatif bakterilerin lipopolisakkaritlerindeki lipit A bileşeninin açillenmiş glukozamin prekürsürüdür⁴².

2.2.1.8. Poliketidler

Poliketidler, tekrarlayıcı ve multimodüler enzimler gibi klasik enzimler tarafından yağ asitleriyle aynı mekanistik özellikleri taşıyan yarı aktif yerlerde sentezlenirler. Ancak poliketidler sentezi diğer doğal bileşenlerin sentezine göre çeşitlilik gösterir ki bazılarının sentezi lipitlere benzemektedir. Sınıf I poliketid sentezi makrosiklik laktonları oluştururken, sınıf II ve III poliketidler sentezi kompleks aromatik halka sistemlerini oluşturur. Antimikrobiyal, antiparazitik ve antikanser olarak kullanılan çoğu madde poliketid veya poliketid türevidir. Bu türevlere örnek olarak eritromisinler, tetrasiklinler, nistatinler, avermektinler ve antitümör epotilonlar verilebilir⁴².

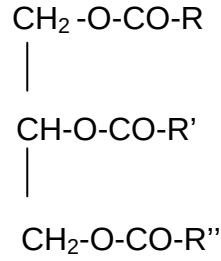
2.2.2. Sabit Yağlar

Gliserol ile yağ asitlerinin esterleşmesi sonucu meydana gelmiş trigliseritler, serbest yağ asitleri ve sabunlaşmayan kısımların karışımlarından oluşan ürünlerdir. Sıvı veya katı halde olup suda çözünmez, organik çözücülerde kolaylıkla çözünürler. Sabit yağlar bitki ve hayvanlarda bulunurlar. Bitkide bulunan sabit yağlar genellikle tohum ve meyvede toplanmıştır. Ester yapısında olduklarından kolaylıkla alkali ile hidroliz olup, suda çözünen bileşikler olan sabunları meydana getirirler. Sabunlaşmayan kısım, 100-150 °C'de uçucu olmayan, eter, hekzan gibi organik solvanlar ile ekstre edilebilen, sabunlaşmadan sonra kalan kısımdır. Bileşiminde, steroller (sitosterol, stigmasterol), karotenoitler, tokoferoller (E vitamini), hidrokarbonlar, yüksek molekül ağırlıklı alifatik alkoller, terpenoit alkoller, vitaminler (A, D ve E vitamini), uçucu yağ, reçine ve acı maddeler yer alır^{1,5,38}.

Sabit yağlardaki gliseritler genellikle trigliseritlerdir. Trigliseritler (triacilgliseroller), bir triol olan gliserol ile yağ asitlerinin esterleridir. Yağ asitleri de genellikle değişik uzun alifatik karboksilik asitler olup, normal olarak karbon atomu sayısı zinciri belirler. Trigliseritler pratik olarak yaprak gibi vejetatif organlarda bulunmaz. Bunlar endoplazmik retikulumda oleozom adı verilen yağ içeren yapılarda yer alarak, başlıca tohumlarda büyük miktarda depolanır. Tohumların trigliserit oranları, olgunlaşma süresince artarken, genç gelişmemiş dokularda fosfolipit ve glikolipit görülmez^{1,5}.

Trigliserit yapısında (Şekil 5) gliserolün üç hidroksil grubu da aynı yağ asiti ile esterleşmişse, örneğin oleik asit ile ($R=R'=R''=\text{oleik asit}$) meydana gelen homojen trigliserit trioleoilgliserol, gliserol trioleat ya da triolein adını alır. Farklı yağ asitleri ile esterleşmiş ise heterojen trigliserit

yapısı oluşur ve yağ asitleri, gliserol üzerinde bulundukları karbonlar belirtilerek verilir. Örneğin; 1,2-dipalmitoil-3-stearoilgliserol. Genellikle trigliseritler heterojendir ve bitkisel yağlar triesterlerin kompleks karışımı halindedir^{1,5},



Şekil 5: Trigliserit yapısı

2.2.2.1. Sabit Yağ Elde Etme Yöntemleri

2.2.2.1.1.Ekspresyon (Sıkma)

Materyalin (yağ taşıyan tohum ve meyve gibi) preslerde sıkıştırılması yoluyla sabit yağ elde edilmesi yöntemidir. Pres uygulamadan önce protein bakımından zengin olan tohumlar, 90 °C civarında ısıtılarak hücre yapılarından yağın açığa çıkması sağlanır, aynı zamanda da proteinler koagüle olur. Bu işlemten sonra materyal hızlıca kurutulur, ardından sabit yağ elde etmek üzere preslenir¹.

2.2.2.1.2. Ekstraksiyon

Sabit yağı elde edilecek numune öncelikle toz edilir ve ardından apolar bir organik çözücü (*n*-hekzan, petrol eteri, eter gibi) ile ekstraksiyona tabi tutulur¹.

Ayrıca Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (Supercritical Fluid Extraction: SFE) yöntemi ile de tohumlardan sabit yağ elde etmek mümkündür. Bu yöntemde, sabit basınç ve sıcaklıkta sıvı CO₂ ile materyal ekstre edilerek sabit yağ elde edilmektedir. Yağ elde edildikten sonra basınç kaldırılarak CO₂ ortamdan uzaklaştırılır^{34, 59}.

SFE ısıya dayanıksız ve oksidasyona uğrayan doğal ürünlerin konvansiyonel ayırım sistemleri için bir alternatiftir. Örn. GLA'nın bitkisel materyalden elde edilmesinde, ısı stabilitesinin düşük olması nedeniyle, solvan olarak CO₂'nin kullanıldığı ekstraksiyon işlemi uygulanmaktadır. Bu işlem, kontrollü şartlar altında yapılmalı ve sıcaklığa dikkat edilmelidir. Araştırmacılar tarafından ayçiçeği, soya fasulyesi, kolza, evening primrose, buğday tanesi ve üzüm tohumu yağı gibi çeşitli bitki yağları süper kritik akışkan ekstraksiyon ile elde edilmiştir³⁴.

2.2.2.2. Sabit Yağın Rafine Edilmesi

Bu yöntemlerle elde edilen yağ, bileşiminde su, serbest yağ asitleri, lesitin, reçine, pigment, sterol, mum ve bazı kokulu bileşikler içerir. Bir yağın eczacılıkta kullanılabilmesi için rafine edilmesi (temizlenmesi) gereklidir. Yağın rafine edilmesi aşağıdaki kademeleri içerir¹:

2.2.2.2.1. Zamklaşan kısmın uzaklaştırılması: Bu kademede, kolloidal süspansiyon halindeki yağın içerisinde bulunan lesitin, protein ve diğer bileşenlerin uzaklaştırılması sağlanır. Bu amaçla yağ ısıtılır, hidrate haldeki sıcak yağda yoğun bir jele dönüşen kolloidal kısım dipte toplanarak üstteki yağ tabakasından ayrılır. Jel kısmı atıldıktan sonra yağ vakum altında kurutulur. Bazı durumlarda sıcak yağın içerisine fosforik asit enjekte edilerek fosfolipitlerin çökmesi sağlanır, ardından yağ sodyum hidroksit ile nötralize edilir¹.

2.2.2.2.2. Nötralizasyon: Ham yağda bulunan serbest yağ asitleri dilüe sodyum hidroksit ile nötralize edilir. Oluşan sabun renk maddeleri, fenoller, steroller, mum esterleri, eser metaller ve çeşitli oksidasyon ürünleri gibi safsızlıkları adsorblar. Sabunlaştırmadan kalan sabun ve sodyum hidroksit sıcak su ile yıkanarak uzaklaştırılır¹.

2.2.2.2.3. Ağartma: Yağ bu kademede diyatome toprağı veya aktif karbondan geçirilerek beyazlatılır. Beyazlatma ajanı filtre edilerek uzaklaştırılır¹.

2.2.2.2.4. Mumun uzaklaştırılması: Mum içeriğı bakımından zengin olan ayçiçeğı, mısır ve pamuk yağı gibi ham yağlar, soğutularak mumlar kristallendirilir ve ardından filtrasyonla uzaklaştırılır¹.

2.2.2.2.5. Deodorize etme: Ham yağın hoş olmayan kokusundan sorumlu olan aldehit ve ketonlar, yüksek vakumda çok sıcak haldeki yağın (≥ 200 °C) içinden buhar geçirilerek uzaklaştırılır¹.

Bitki yağlarının endüstriyel işlem görmesi hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Doğal yağlarda, soğukta pres ve solvan ekstraksiyonu, yağda en az düzeyde değişikliğe neden olmaktadır. Bir çok bitki yağı, değişik gıdaların üretiminde kullanılması amacıyla kokusuz ve renksiz ürün elde edilebilmesi için ağartma, zamklaşan kısımların ayrılması, nötralizasyon ve deodorizasyon gibi bir çok saflaştırma işlemine maruz bırakılmaktadır. Bu işlemler esnasında birçok minor bileşen kaybolarak, major bileşenleri oluşturmaktadır. Modern fiziksel saflaştırma yöntemi, yağın 240 °C'ye kadar ısıtıldığı bir deodorizasyon basamağını içermektedir. Uçucu materyaller kötü lezzetten sorumlu olup, deodorize etme işlemi sonucunda serbest yağ asitleri uzaklaştırılır. Ayrıca oksidatif stabiliteyi sağlayan tokoferoller de uzaklaştırılınca çifte bağlarda stereomutasyon (*cis* izomerin *trans* haline gelmesi) gerçekleşir. Eğer bu

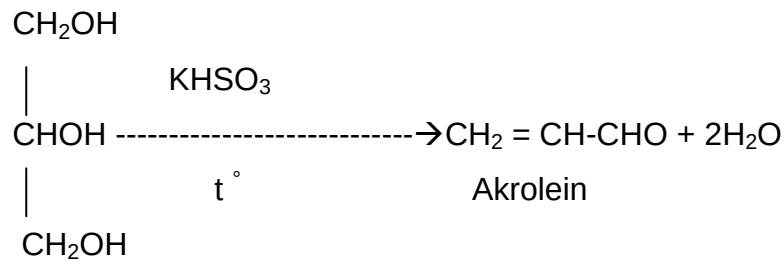
yöntemlerle evening primrose yağının γ-linolenik asit miktarı değişirse, biyolojik aktivitesi de azalır⁶⁰.

Ticari yağlar, oksidatif stabilitenin iyileştirilmesi için ek antioksidanlar içerebilirler. Örn. Çuha çiçeği tohum yağının (Evening primrose oil: EPO, *Oenothera biennis*, Oenotheraceae) fazla miktarda doymamışlığı nedeniyle, analizler esnasında otoksidasyonun engellenmesi gereklidir. Bu amaçla nitrojen eklenerek havadan arındırılır ve ek antioksidan eklenir⁶⁰.

2.2.2.3. Sabit Yağların Teşhisi

Bitkisel bir dokunun yağ ihtiva edip etmediğini anlamak için, materyalden kesit alınarak veya toz halde preparat hazırlanarak sudan III ile boyanır. Mikroskop altında incelendiğinde, yağ damlacıkları sudan III'den dolayı turuncu renk alır. Yağ damlacıklarının uçucu yağ veya sabit yağ olup olmadığını anlamak için preparat ısıtılır veya dilüe alkolle muamele edilir. Bir damlalık yardımıyla lamelin bir tarafından alkol damlatılır, diğer tarafından küçük bir süzgeç kağıdıyla çekilerek mikroskopta incelenir. Dilüe alkolde (70-80 °C) uçucu yağlar çözündükleri halde sabit yağlar çözünmezler ve şekilleri bozulmaz³⁵.

Sabit yağlar KHSO₃ ile ısıtıldığında gliserol karakteristik kokulu akrolein'e dönüşür³⁵ (Şekil 6).



Şekil 6: Akrolein oluşumu

2.2.2.4. Sabit Yağların Ayırım ve Saflaştırılmaları

Çoklu doymamış yağ asitlerinin ayırımı ve saflaştırılması için çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında moleküler distilasyon, düşük sıcaklıkta fraksiyonlu kristallendirme, sıvı-sıvı ekstraksiyon metotları yer almaktadır. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin metil esterlerinin ayırımı ve saflaştırılması amacıyla kullanılan kromatografik teknikler arasında counter current kromatografisi (CCC), ters faz HPLC (RP HPLC), gümüş-iyon HPLC, gümüş-iyon solid phase extraction (Ag^+ - SPE), Ag^+ -silika jel İTK (Ag^+ -TLC) ve Ag^+ -silika jel kolon kromatografisi yer almaktadır⁶¹.

Mansour tarafından yapılan bir çalışmada, mikroalglerde bulunan C_{16} - C_{18} çoklu doymamış yağ asiti metil esterleri RP HPLC ile saflaştırılmıştır. Çoklu doymamış yağ asitleri arasında DHA, EPA ve oktakozaoktaenoik asit (28:8 n-3) bulunmaktadır. Bu yağ asitlerinin saflığı EI GC-MS ile belirlenmiş, zincir uzunluğu ve çifte bağların yerleri ise düşük sıcaklık kullanılarak oluşturulan 4,4-dimetil oksazolin türevlerinin EI GC-MS analizleri ile tayin edilmiştir. 4,4-Dimetil oksazolin türevlendirmesi çifte bağların pozisyonunun belirlenmesi için kullanılan, düşük basınçlı bir türevlendirme metodu olup, PUFA'ların bozunmasının ve yan ürünlerin oluşmasının önlenmesi için uygulanır⁶¹.

Gümüş-iyon HPLC yönteminde, ayırım zincir uzunluğuna göre gerçekleşmektedir ve doymamışlığın derecesi de saptanmaktadır. Bu metot basit, az zaman gerektiren ve güvenilir bir metottur. Biyoaktivite çalışmalarında kullanılabilecek, saf çoklu doymamış yağ asidi metil esterlerini miligram düzeyinde elde etmek için uygun bir yöntemdir. Ayrıca, doz-cevap ve yapı-aktivite çalışmalarının yapılmasına da olanak sağlar.

Bu metot, çok uzun zincirli ve yüksek miktarda doymamış yağ asitlerinin kimyasal yapılarının açıklanması kolaylaştırmaktadır⁶¹.

2.2.2.5. Sabit Yağların Yapı Tayinleri

Triaçilgliserollerin moleküler yapı tayini MS ve NMR teknikleri ile yapılmaktadır. MS ve NMR tekniklerinin kombinasyonu triaçilgliserollerin yapısal analizleri için etkili tekniklerdir. Hatta bazı NMR sinyalleri regioizomerlere spesifik olabilmekte ve uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin pozisyonel analizlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır⁶².

2.2.2.6. Sabit Yağların Analizleri

Gliserit yapılarının analizleri için kromatografik yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla başlıca gaz kromatografisinden faydalanılmakta olup, bunun yanında ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi de uygulanmaktadır⁶⁰

2.2.2.6.1. Gaz Kromatografisi (GC) ile analizleri

Gaz kromatografisi, uçucu metil esteri halinde elde edilen yağ asitleri için en uygun analiz metodudur. Günümüzde yüksek kalitedeki kapiller kolonlar kullanılarak yapılan gaz kromatografi metotları hassas ve tekrar edilebilir yağ asiti analizleri sağlamakla birlikte, diğer kromatografik ayırma teknikleri ve spektroskopik tanımlamalarla birleştirildiğinde kompleks geometrik izomer karışımlarının da karakterizasyonu sağlanmaktadır^{17,60}.

Sabit yağların yağ asidi bileşimlerinin tespiti için, sabit yağdan metilasyonla uçucu olan metil esterleri elde edilmelidir. Asidik veya

bazik bir katalizör varlığında transmetilasyon, yağ asidi bileşenlerinin metil esterlerine çevrilmesini sağlamaktadır. Sabit yağlar öncelikle alkali ile hidrolize edilir, sonra serbest asitler boron triflorür/metanol reaktifi ile *trans* esterleştirilir. Direkt *trans* esterifikasyon sodyum metoksit ile katalize edilirse, daha hızlı bir reaksiyon elde edilir⁶⁰.

Hazırlanan yağ asiti metil esterlerinin gaz kromatografisi ile analizleri yapılır. İzotermal kromatografi de yağ asiti esterleri, zincir uzunlukları ile teşhis edilir. Örneğin; doymuş yağ zincirlerinin uzunluğu aynı uygulama koşullarında, doymamış yağ asitleri ile aynı retensiyon zamanına sahip olur¹.

Cis-İtrans- seçiciliğinin iyi olması nedeniyle, *trans-* yağ asitlerinin GC analizlerinde sıklıkla yüksek polarlığı olan siyanopropil fazlar kullanılmaktadır. Siyanopropil kolonların bir avantajı da, diğer sabit fazlara oranla bu sabit fazın polaritesinin sıcaklığa daha fazla bağımlı olmasıdır. Çeşitli sıcaklık programlarından elde edilen sonuçlara göre, bu polarite yağ asidi yapısının aydınlatılmasında faydalıdır⁶³.

Gaz kromatografisi ayrıca, bitki üreticileri tarafından çeşitli yağların elde edildiği tohumların (kolza, keten ve yalancı safran gibi) varyasyon ve kalıtımının tayin edilmesinde tercih edilen hızlı bir tekniktir. Bitki yetiştirilmesinde önemli yaklaşımlar, örneğin kolza'dan eruzik asit'in eliminasyonu, yağın kalitesini iyileştirmekte olup, yenebilir yağlara kaynak olması amacıyla yeni türlerin kültürü için imkan sağlamaktadır¹⁷.

2.2.2.6.2. Ters faz Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography: HPLC) ile analizleri

Trigliseritlerin yağ asiti bileşimlerinin analizinde kullanılan diğer bir yöntem ters faz HPLC'dir. Bu yöntemde yağ asidinin zincir uzunluklarına ve yağ asidinin içerdiği çifte bağlara göre alıkonma sürelerinin değişmesi ile ayırım sağlanmaktadır⁶⁰.

Redden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, evening primrose yağındaki triaçilgliserollerin ters faz HPLC ile ayırımı sağlanmıştır. Sabit faz olarak oktadesilsilil, mobil faz olarak asetonyitril: propan-2-ol kullanılmış ve 20'den fazla fraksiyon elde edilmiştir. Fraksiyonlar toplanarak, transesterleştirilmiş ve ardından gaz kromatografisinde analiz edilmiştir⁶⁴.

2.2.2.7. Sabit Yağların Kalite Kontrolleri

Yağ içeren drogların kalite kontrolü için uygulanan metotlar farmakopeler ve belirli kuruluşlarca (International Standardization Organization: ISO, American Oil Chemists Society: AOCS) standardize edilmiştir^{1,65}.

2.2.2.7.1. Özgül Ağırlık (Bağıl Yoğunluk)

Bir yağın bağıl yoğunluğu (d_{20}^{20}), her ikisi de 20 °C de tartılmak koşulu ile yağın belirli hacminin kütlesinin aynı hacimdeki suyun kütlesine oranıdır. Bağıl yoğunluk için yapılan bir diğer tanım ise; bir yağın bağıl yoğunluğu (d_{20}^{20}), 20 °C'de yağın belirli hacminin kütlesinin 4 °C'de aynı hacimdeki suyun kütlesine oranıdır⁶⁵.

2.2.2.7.2. Asitlik İndisi

Asitlik indisi (I_A), 1 g yağda bulunan serbest yağ asitlerini nötralize etmek için gerekli potasyum hidroksit miktarının mg olarak değeridir⁶⁵.

2.2.2.7.3. Sabunlaşma İndisi

Sabunlaşma indisi (I_S), 1 g yağda bulunan serbest yağ asitlerini nötralize etmek ve esterleri sabunlaştırmak için gerekli potasyum hidroksit miktarının mg olarak değeridir⁶⁵.

2.2.2.7.4. Ester İndisi

Ester indisi (I_E), 1g yağda bulunan esterleri sabunlaştırmak için gerekli potasyum hidroksit miktarının mg olarak değeridir⁶⁵.

$$I_E = I_S - I_A$$

2.2.2.7.5. Hidroksil İndisi

Hidroksil indisi (I_{OH}) 1g yağın açılasyonunu sağlayan asidi nötralize etmek için gerekli potasyum hidroksit miktarının mg olarak değeridir⁶⁵.

2.2.2.7.6. İyot İndisi

İyot indisi (I_I), 100 g yağa belirtilen koşullarda bağlanabilecek iyot miktarının g olarak değeridir⁶⁵.

2.2.2.7.7. Peroksit İndisi

Peroksit indisi (I_p), 1000 g yağda bulunan peroksitlerdeki aktif oksijen miktarının miliekivalan cinsinden değeridir⁶⁵.

2.2.2.7.8. Sabunlaşmayan Madde Miktarı

100-105 °C arasında uçucu olmayan, bir organik solvent ile ekstre edilebilen, sabunlaşmadan sonra kalan kısımdır. Sonuç % a/a olarak hesaplanır⁶⁵.

2.2.2.7.9. Yağlardaki Yabancı Yağlar

Sabit yağlarda bulunan yabancı yağlar, ince tabaka kromatografisi ve gaz kromatografisi belirlenebilir. Tayin edilecek yağın içerdiği yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten gaz kromatografisine uygulanır⁶⁵.

2.2.2.7.10. Diğer Analizler

Yağlardaki Alkali Kirlilikler; bromtimol mavisi indikatörlüğünde yağın aseton ile nötralizasyonu yoluyla tespit edilir^{1,65}.

Kırılma İndisi; Bir ortamın havaya göre kırılma indisi bir ışın demetinin ölçme ortamına giriş açısının sinüsünün çıkış sapma açısının sinüsüne oranıdır. Başka şekilde tarif edilmediği sürece kırılma indisi 20 ± 0.5 °C'de ölçülür^{1,65}.

Su Tayini; Yağın parenteral alım için farmasötik formülasyonlarda kullanıldığı durumlarda su tayini yapılır. Su yarı-mikro

yöntem ile tayin edilir ve her monograf için “.....dan yüksek olmamalıdır” şeklinde belirtilir^{1,65}.

Yağlardaki Steroller; Sabunlaşmayan kısmın elde edildikten sonra, ince tabaka kromatografisi ile sterol fraksiyonunun ayrılmasının ardından, bu kısım silillenerek gaz kromatografisine uygulanır^{1,65}.

2.2.2.8. Yağ Asidi İçeren Preparatlar

Ülkemiz piyasasında bulunan Sağlık Bakanlığı’ndan izinli ara ürün statüsündeki PUFA preparatları aşağıda gösterilmektedir⁶⁶:

2.2.2.8.1. Seven Seas Cherry Flavoured & Cod Liver Oil[®]

(Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic.A.Ş.)

Bileşimi: Her 10 ml'sinde, 4000 IU A vitamini, 400 IU D vitamini, 10 IU E vitamini, 828 mg EPA, 736 mg DHA bulunur.

Önerilen Kullanım Yeri: Kiraz aromalı olan bu balık yağı, A, D ve E vitaminlerinin eksikliğinde kullanılır. Bu vitaminler sağlıklı büyüme ve gelişmeye, soğuk algınlığı ve öksürük ile görülen enfeksiyonlara karşı immün sistemini güçlendirir ve kemik, saç, tırnak, deri ve göz sağlığına destek olur.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: Bileşimindeki maddelerden bir ya da birkaçına karşı aşırı duyarlık durumunda kullanılmamalıdır. A ve D vitamini içeren ilaçlar ve A veya D vitamininden zengin gıdalar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler: Bilinen herhangi bir yan etkisi yoktur. Tavsiye edilen günlük kullanım dozu aşılmamalı ve kullanılmakta olan ilaç var ise, muhakkak doktora veya eczacıya bildirilmelidir.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Kiraz aromalı balık yağının aşağıdaki biçimde kullanılması önerilir:

0-6 aylık bebekler 2.5 ml/gün (1/2 tatlı kaşığı)

7-12 aylık bebekler 5 ml/gün (1 tatlı kaşığı)

1 yaş üzeri çocuklar ve erişkinler 10 ml/gün (2 tatlı kaşığı)

Hazır bebek maması ile beslenen bebeklere yukarıdaki ölçülerin yarısı kadar verilir.

Hamileler ve emziren annelerde önerilen doz 5 ml/gün'dür.

İstenildiğinde su ile karıştırılarak kullanılabilir.

2.2.2.8.2. Omecur Fort Yumuşak Kapsül®

(Koçak Farma İlaç ve Kimya San.A.Ş.)

Bileşimi; Beher yumuşak kapsül 380 mg EPA, 200 mg DHA olmak üzere toplam minimum 720 mg ω -3 yağ asitleri içerir.

Önerilen Kullanım Yeri: Bu kapsül, ω -3 yağ asitlerinin balık, soya fasulyesi gibi doğal besinlerle yeterli miktarda alınmadığı zamanlarda beslenmeye yardımcı olarak kullanılır.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: ω -3 balık yağı, antitrombotik etkisinden dolayı kanamalı hastalığı olanlarda ve antikoagülan kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Yan Etkiler/Advers Etkiler: Özellikle yüksek dozlarda alındığında mide bulantısı yapabilir. Uzun süreli balık yağı kullanımı ile osteoartrit gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir.

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler: ω -3 balık yağı antitrombotik etkisi nedeniyle antikoagülan kullanan hastalarda antikoagülan etkinin artmasına neden olabilir. Aspirine hassas astımlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Omecur balık yağı kapsülleri günde 1-2 kapsül yutularak kullanılır.

2.2.2.8.3. Evening Primrose Oil 1000 mg Yumuşak Kapsül®

(Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.)

Bileşimi: Beher kapsül 1000 mg Evening Primrose Oil (100 mg γ-linolenik asit ve 700 mg linoleik asit'e eşdeğer) ve 10 I.U. naturel E vitamini içerir.

Önerilen Kullanım Yerleri: Evening Primrose Oil yumuşak kapsülleri atopik ekzemanın semptomatik tedavisinde yardımcı olarak, romatoid artrit, inflamatuvar hastalıklarda, osteoporozda, hipertansiyonda, hipertrigliseride, diabetik nöropatilerde, premenstruel sendromda, mastalji (meme ağrısı), menopozal sıcak basmalarda ve tardif diskinezi tedaviye yardımcı olarak kullanımı tavsiye edilmektedir.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: Hamileler, gebeler ve geçmişinde epileptik nöbetleri olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önlemler: Kullanmadan önce kullanım kılavuzunu dikkatlice okuyunuz. Kullanmakta olduğunuz ilaç var ise, mutlaka doktorunuza ve eczacınıza bildiriniz.

Yan Etkiler/Advers Etkiler: Evening Primrose yağı, önemli yan etkileri olmayan güvenli bir drogdur. Nadiren ve hafif olarak kusma, baş ağrısı ve karın ağrısı yapabilir.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Günde 3 kez 1-2 kapsül tavsiye edilir.

2.2.2.8.4. Evening Primrose Oil 500 mg Yumuşak Kapsül®

(Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.)

Bileşimi: Beher kapsül 500 mg Evening Primrose yağı (50 mg γ-linolenik asit ve 350 mg linoleik asit'e eşdeğer) ve 10 I.U. naturel vitamin E içerir.

Önerilen Kullanım Yerleri: Evening Primrose yağı yumuşak kapsülleri atopik ekzemanın semptomatik tedavisinde yardımcı olarak, romatoid artrit, inflamatuvar hastalıklarda, osteoporozda, hipertansiyonda,

hipertriglisemide, diabetik nöropatilerde, premenstruel sendromda, mastaljide (meme ağrısı), menopozal sıcak basmalarda ve tardif diskineziye tedaviye yardımcı olarak kullanımı tavsiye edilmektedir.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: Hamileler, gebeler ve geçmişinde epileptik nöbetleri olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önlemler: Kullanmadan önce kullanım kılavuzunu dikkatlice okuyunuz. Kullanmakta olduğunuz ilaç var ise, mutlaka doktorunuza ve eczacınıza bildiriniz.

Yan Etkiler/ Advers Etkiler: Evening Primrose yağı önemli yan etkileri olmayan güvenli bir drogdur. Nadiren ve hafif olarak kusma, baş ağrısı ve karın ağrısı yapabilir.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Günde 3 kez 1-2 kapsül tavsiye edilir.

2.2.2.8.5. Pregnacare Krem 100 ml[®]

(Nobel İlaç San. ve Tic.A.Ş.)

Bileşimi: Calendula ekstresi, Evening Primrose yağı, Aloe ekstresi, allantoin, pantotenik asit, E vitamini, C vitamini, sodyum klorür, magnezyum sülfat, çinko oksit, mentol içermektedir.

Önerilen Kullanım Yerleri: Karın, kalça, basen ve göğüs bölgesine (meme başı hariç) uygulanır. Cildi nemlendirerek esnek kalmasına ve hamilelik esnasında ve sonrasında oluşabilecek çatlakların giderilmesine yardımcı olur.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: Hassasiyeti olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Uyarılar / Önlemler: İritasyon durumunda kullanımı bırakınız ve sorun devam ederse, doktorunuza veya eczacıya danışınız.

Yan Etkiler: Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Karın, kalça, basen ve göğüs bölgesine (meme başı hariç) hafifçe uygulayınız. Haricen kullanılır.

2.2.2.8.6. CLA_{koçak} 600 mg Yumuşak Kapsül®

(Koçak Farma İlaç ve Kimya San.A.Ş.)

Bileşimi: Beher yumuşak kapsül 600 mg konjuge linoleik asit ve 400 mg ayçiçek yağı içerir.

Önerilen Kullanım Yeri: Yağ metabolizma hızını artırarak, yağ hücreleri toplanmasının azaltılmasında ve yağsız adele oluşumunun sağlanmasında tedaviye destek olarak kullanılır.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önlemler: Kullanılmadan önce kullanım kılavuzunu dikkatlice okuyunuz. Kullanmakta olduğunuz ilaç var ise, mutlaka doktorunuza ve eczacınıza bildiriniz.

Yan Etkiler/ Advers Etkiler: Bilinen herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Her gün ana öğünlerde 2-3 kapsül kullanımı tavsiye edilir.

2.2.2.8.7. Nature Made Pro Epa Konsantre Balık Yağı Kapsülü®

(Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş.)

Bileşimi: Bir yumuşak jelatin kapsülün içerdiği 1000 mg balık yağı; 180 mg EPA, 120 mg DHA içerir.

Önerilen Kullanım Yeri: Nature Made Pro Epa Konsantre Balık Yağı Kapsülleri doğal besinlerle balık, soya fasulyesi, keten tohumu yağının yeterli miktarda alınamadığı zamanlarda beslenmeye yardımcı olarak kullanılır.

Kullanılmaması Gereken Durumlar: Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önlemler: Tavsiye edildiği şekilde alındığı zaman hiçbir yan etkisi yoktur. Ancak uzun süreli balık yağı kullanımı ile osteoartrit gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir. Kullanmadan önce kullanım kılavuzunu dikkatlice okuyunuz. Kullanmakta olduğunuz ilaç var ise, muhakkak doktorunuza ve eczacınıza bildiriniz.

Yan Etkiler/ Advers Etkiler: Uzun süreli kullanımda osteoartrit gelişme riski vardır.

Günlük Kullanım Şekli ve Dozu: Diyetle destek olarak günde 3 kez 1 veya 2 yumuşak jelatin kapsülün tercihen yemeklerle birlikte alınması önerilir.

2.2.2.9. Yağ Asidi Kaynakları

2.2.2.9.1. Doğal Kaynaklar

Karakteristik yağ asidi taşıyan tohum yağları, bu asitlerin özellikleri nedeniyle ticari açıdan önem taşımaktadır. Doymamış yağ asitlerine mısır, ayçiçeği ve soya yağlarında rastlanabilmektedir. Linoleik asit'e yalancı safran, soya, mısır ve ayçiçeği yağı gibi sebze tohumları ve yağlarında, bunun yanında tahıl, yumurta, hayvan yağları ve öğütülmüş ekmekte rastlanmaktadır³³. α -Linolenik asit; *Perilla frutescens* (Lamiaceae) bitkisinden elde edilen perilla yağı, keten tohumu yağı, kolza, ceviz ağacı, black current (*Ribes nigrum*, Grossulariaceae), kanola ve soya yağlarında³⁴, koyu gri yapraklı bitkiler ve lifli yeşil sebzelerde bulunur³³. Somon, tuna, uskumru ve hamsi gibi deniz ürünleri ile balık kılıcı^{33,67} EPA ve DHA açısından zengin kaynaklardır. Bu yağ asitleri çoğunlukla soğuk su balıklarında bulunurlar. Borago (*Borago officinalis*) ve evening primrose (*Oenothera biennis*) tohum yağları GLA ve n-6 esansiyel yağları açısından zengin olup, GLA ayrıca black current, kanola, keten tohumu ve mantar yağlarında da az miktarda bulunmaktadır³⁴.

2.2.2.9.2. Biyoteknolojik Kaynaklar

Sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, PUFA'lar özellikle de uzun zincirli PUFA'lar üzerindeki araştırma sayısı artmakla birlikte, PUFA kaynakları azalmaktadır. Bu nedenle PUFA'ların üretimini sağlayan alternatif yöntemlere başvurulmaya başlanmıştır. Desaturaz ve elongaz çoğu yaşayan hücrede bulunan ve PUFA biyosentezi için kilit görevi olan enzimlerdir. Biyoteknoloji tarıma adapte edilerek, esansiyel besinlerin üretiminde artış sağlanmaya başlanmıştır. Yüksek bitkiler sadece karbon numarası 18'e kadar olan uzun zincirli yağ asidi üretebilirken, GLA bitkilerin tohum yağlarınca üretilen en doymamış yağ asididir. Bakteri, protozoa ve soğuk su balıkları gibi küçük organizmaların AA, EPA ve DHA sentezleme kabiliyeti bulunmaktadır. Memelilerde ise, diyetle elde edilen linoleik asit ve α -linolenik asidi prekürsör olarak kullanarak önemli PUFA'ları üretmeye yarayan enzim sistemi mevcuttur. Halen günümüzde EPA ve DHA'nın en önemli kaynakları balık yağı ve diğer deniz ürünleri yağları olarak kabul edilmektedir. Ancak kötü koku, ağır metal kontaminasyonu ve vejeteryan olma hali balık tüketimini kısıtlayan faktörler arasındadır. Bu durum yağ asidi kaynağı olabilecek bitkilerin tohum yağlarının araştırılmasının önemini ortaya koymaktadır⁸.

Birçok PUFA biyosentezi yolağının varlığı, bitki biyoteknologlarına geniş çerçevede birçok bitkinin transjenik tohum yağlarından üretim şansı sunmaktadır. AA, EPA ve DHA üretiminde tohum yağı kullanımı, klonlama ve uzun zincirli PUFA biyosentezinde kullanılan desaturaz ve elongaz enzimlerini kodlayan genlerin ekspresyonuna yol açar⁸. Bu konuda yapılan ilk çalışma transjenik tütün bitkisi ve *Arabidopsis* bitkisi içinde borago Δ -6 desaturaz enziminin ekspresyonudur⁶⁸. Kanola içinde *Mortierella alpina*'dan Δ -6 ve Δ -12 desaturaz enzimlerinin ko-ekspresyonu ile kayda değer miktarda GLA biriktirilmiştir⁸. Tohum yağlarında PUFA'ları birleştirme basamağı ise, *Arabidopsis* içinde

Isochrysis galbana'dan Δ -9 desaturaz, *Euglena gracilis*'den Δ -8 desaturaz ve *Mortierella alpina*'dan Δ -5 desaturaz enzimlerinin ko-ekspresyonu ile AA ve EPA birikimi sağlanmıştır⁶⁹. Ayrıca, cDNA'ların tohumu spesifik ekspresyonu ile yağ-açıl desaturaz ve elongaz enzimlerinin tütün (*Nicotiana tabacum*, Solanaceae) ve keten tohumu (*Linum usitatissimum*, Linaceae) içinde şifrelenmesi ile Δ^6 desature C₁₈ yağ asitleri, AA ve EPA'yı da kapsayan C₂₀ PUFA'lar elde edilmiştir⁷⁰. Genetik olarak modifiye edilmiş bitkilerin, her ne kadar besin ve çevre sağlığı üzerindeki güvenilirlikleri konusunda tartışmalar olsa da, n-3 yağ asitlerinin sentezinde sürdürülebilir kaynaklar olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda genetik olarak modifiye edilmiş bitkilerle ürün ticareti ise giderek artmaktadır⁸.

2.3. Biyolojik Aktivite Bölümü

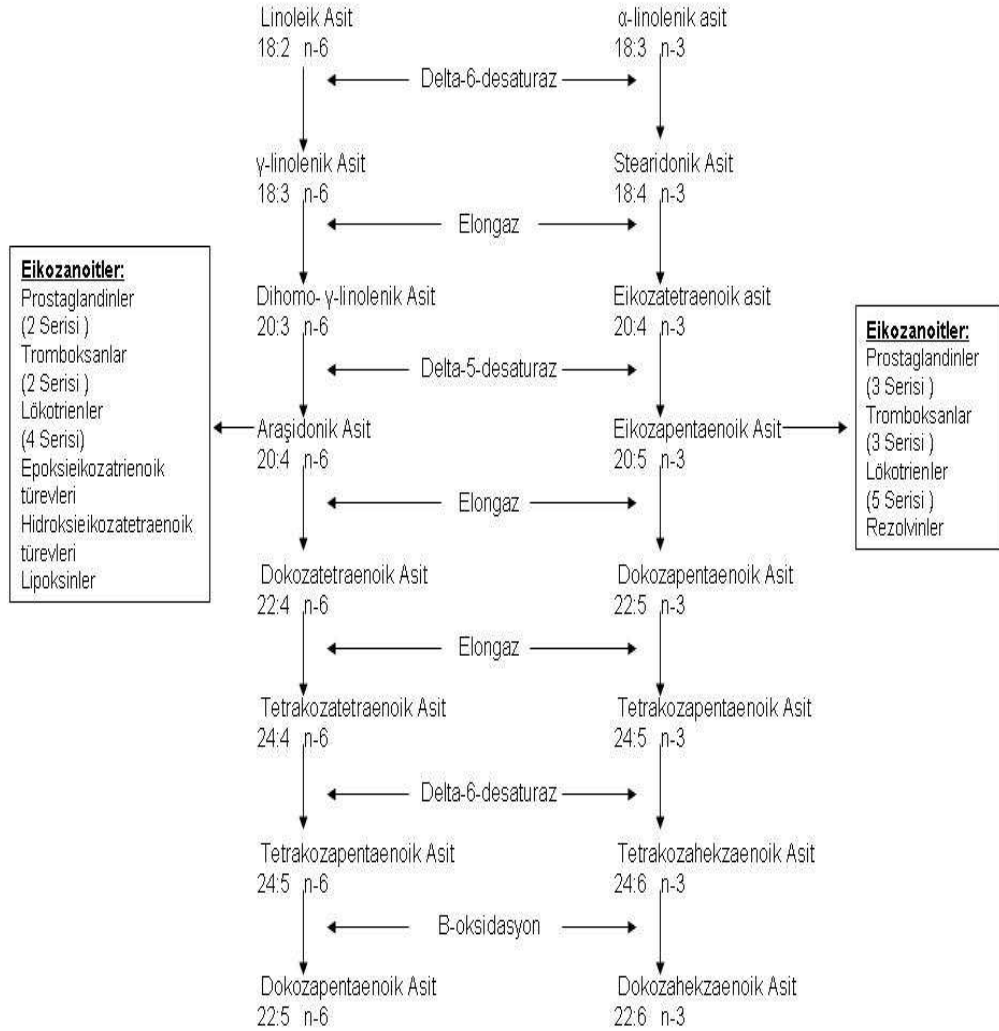
2.3.1. n-3 ve n-6 Yağ Asitlerinin Metabolizmaları

n-3 ve n-6 olarak sınıfı çoklu doymamış yağ asitlerinden, batı diyetinde en yaygın olarak kullanılan n-6 yağ asiti sınıfıdır. Batı diyetinde n-6 PUFA'ların n-3 PUFA'lara oranı 15-16/1 olmakla birlikte, bu oranın sağlık açısından 1-4/1 olması gerekmektedir⁷¹. Bu diyetle en fazla tüketilen PUFA linoleik asit olup, bunu α -linolenik asit izlemektedir. Her iki grup yağ asiti memeli hücrelerinde desaturasyon ve elongasyon basamakları ile metabolize olmaktadır³³.

Linoleik asit ve α -linolenik asit desaturasyon ve elongasyon işlemleri ile daha uzun çoklu doymamış yağ asitlerine metabolize olmaktadır⁷. Desaturasyon enzimleri karbon zincirinde yeni bir çift bağ oluşumuna neden olurken, elongasyon enzimleri karbon zincirine 2 yeni karbon atomu eklenmesine sebep olurlar. α -Linolenik asit (18:3 n-3) Δ -6 desaturaz enzimi ile stearidonik asit'e (SDA, 18:4 n-3), elongaz enzimi ile eikozatetraenoik asit'e (20:4 n-3) ve sonra Δ -5 desaturaz enzimi ile eikozapentaenoik asit'e (20:5 n-3) dönüşür¹⁹. Linoleik asit (18:2 n-6) ise α -linolenik asit metabolizmasındaki aynı sıra ile desaturaz ve elongaz enzimlerini kullanarak ara ürün araşidonik asit'i (20:4 n-6) oluşturmak için γ -linolenik asit'e (18:3 n-6) ve ardından dihomo- γ -linolenik asit'e (20:3 n-6) dönüşmektedir³ (Şekil 7).

n-6 Yağ Asitleri

n-3 Yağ Asitleri



Şekil 7: n-6 ve n-3 yağ asiti metabolizması

Eikozanoitler, 20 karbonlu PUFA'lardan sentezlenen temel ürünler olarak tanımlanmaktadır. Membranlar EPA'ya oranla AA'yı daha fazla içerdiğinden, AA eikozanoitlerin sentezlenmesi için temel prekürsör görevi görmektedir⁷². Serbest araşidonik asit şu 3 majör metabolik yolakla okside olmaktadır⁷³⁻⁷⁶:

1. Siklooksijenaz yolağı ile prostaglandin (PG) ve

tromboksan (TX) üretimi,

2. Lipoksijenaz ile lökotrien (LT), hidroksieikozatetraenoik asit ve lipoksin (LX) oluşumu,

3. Sitokrom P 450 yolağıyla monooksijenaz enzimleriyle hidroksi (hidroksieikozatetraenoik asit) ve epoksi (epoksieikozatrienoik asit) yağ asitlerine oksidasyon^{73,76}.

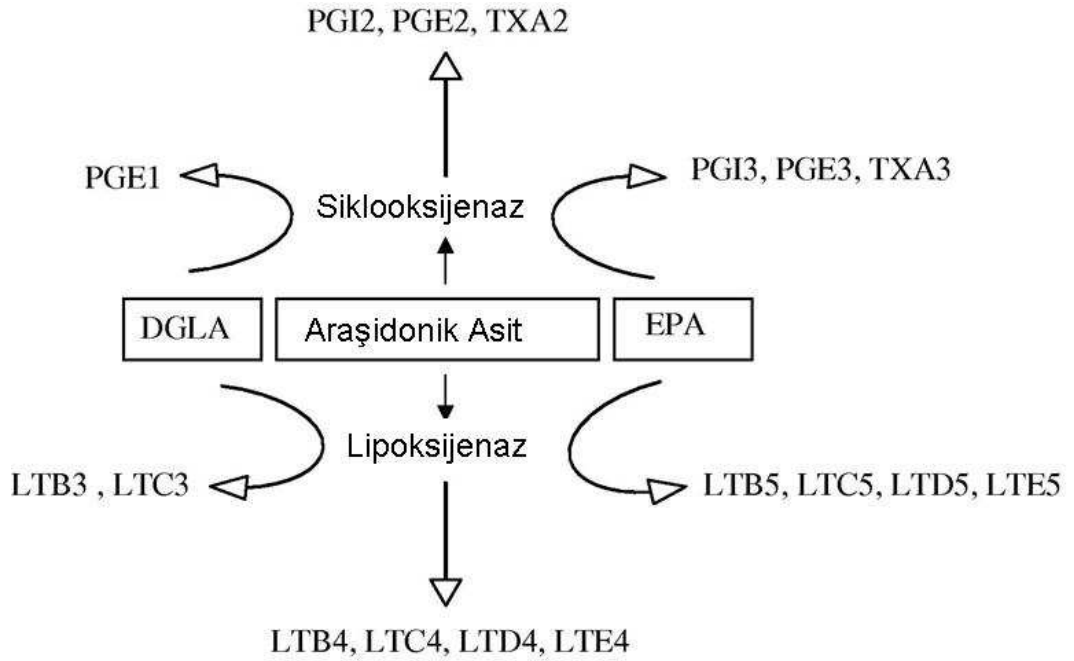
AA'nın epoksidasyonu ve hidroksilasyonu sitokrom P 450'lerce katalize edilmektedir. Toksikolojik ve farmakolojik önemlerinin yanında, sitokrom P 450 enzimleri kolesterol, steroit, vitamin, yağ asidi ve eikozanoitler gibi endojen maddelerin metabolizmasında temel rol oynamaktadır^{3,77,78}. Araşidonik asit'ten elde edilen okside metabolitler birçok fizyolojik aktiviteye sahip olup, uzun zincirli PUFA'lardan en azından bir atom fazla oksijen içeren bu metabolitlere "oksilipit" adı verilmektedir^{75,79}. Araşidonik asitle devam eden majör metabolik yolağa göre, elde edilen metabolit 14,15-epoksieikozatrienoik asit (EET) veya 20-hidroksieikozatetraenoik asit (20-HETE)'dir. Bu maddeler vazodilatör veya vazokonstrüktör etkiye sahip olarak bulunmuştur^{74,79,80}.

Siklooksijenaz yolağında görevli, COX-1 ve COX-2 olarak tanımlanan 2 COX enziminden, COX-2 aracılığıyla oluşan prostaglandinler ağrıya ve inflamasyona neden olmaktadır⁸¹. COX-2 gastrik, özofagal, akciğer, kolorektal ve göğüs kanserleri gibi epitel kanserlerinde tespit edilmiştir⁸²⁻⁸⁷. COX-1 ise tüm normal ve neoplastik dokularda bulunmaktadır⁸⁶. COX-2 tümör promotorları, sitokinler, gelişme faktörleri ve hipoksi gibi bir çok faktör tarafından indüklenmekte^{88,89}, romatoid artrit ve göğüs kanserlerinde baskılanmaktadır^{86,87}. COX-2 inhibisyonu, Non-Steroid Antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gibi antiinflamatuvar bir terapötik yanıt oluşturur. Buna karşın COX-1'in inhibisyonu ise NSAİ ilaçların renal ve gastrik yan etkilerini azaltmada etkilidir ve onların antitrombotik

aktivitesinden sorumludur^{90,91}. Aspirin, indometazin ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçların prostaglandin sentezini inhibe ettiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu inhibisyon mekanizmasının, prostaglandinlerin sentezinde yer alan doymamış yağ asitlerinin siklik peroksitlere dönüşümünü inhibe etme şeklinde olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte aspirin'in COX'u geri dönüşsüz inhibe ederken, indometazin ve ibuprofen'in araşidonik asit ile yarışarak COX'u geri dönüşlü inhibe ettiği belirlenmiştir⁸¹.

Prostaglandinler, hemen hemen tüm memeli dokularında çok az miktarda oluşurlar. Bunlar üç farklı esansiyel yağ asitinden sentezlenebilmektedir. Bunlar; DGLA, AA ve EPA'dır¹⁹. COX-1 ve COX-2 araşidonik asite 2 oksijen atomu vererek PGG₂'yi oluşturur. Bu yapıdaki asiklik peroksit grubu, endoperoksidaz enzimi tarafından PGH₂'ye dönüşür^{19,81}. Daha sonra PGH₂ çeşitli enzimatik reaksiyonlarla PGE₂'ye dönüşür⁹². EPA ise, 3 serisi 3 çifte bağlı prostaglandinlerin prekürsörüdür. EPA da COX enzimi tarafından PGH₃ dönüşür. PGH₃'ün PGG₃'e dönüşmesinin ardından, PGE₃'e metabolize olur⁶⁷.

n-3 PUFA'lardan türetilen eikozanoitlerin etkisi, n-6 PUFA'lardan türetilenden düşüktür^{7,92}. İlk substrata bağlı olarak linoleik veya α-linolenik asit'ten elde edilen değişik sınıflarda eikozanoitler aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 8).



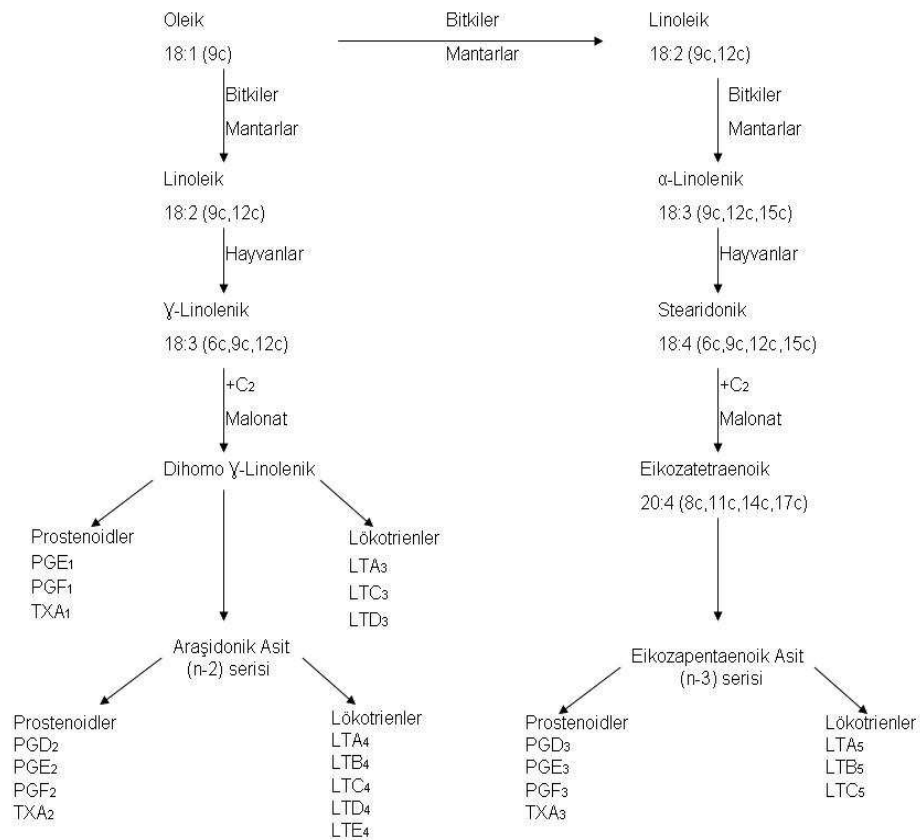
Şekil 8: EPA, DGLA ve AA'dan eikozanoit üretimi

Prostaglandinlerin uterusun düz kas hücrelerinin kontraksiyonu ve gevşetilmesi gibi birçok değişik farmakolojik aktivitesi bulunmaktadır⁸¹. PGE₂, obstetride hamileliğin erken fazlarından orta fazlarına kadar olan süreçte çocuk düşürmeye neden olur ve doğum sancısını indükler. PGE₁'in vazodilatör özellikleri vardır ve konjenital kalp yetmezliği olan yeni doğan bebeklerde yaşamın devamını sağlamada kullanılır. Ayrıca, erkeklerdeki iktidarsızlıkta da önemlidir ve penisin ereksiyonunu sağlamada etkilidir. PGI₂ kan basıncını düşürür ve kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak platelet agregasyonunu inhibe eder. Renal diyaliz sırasında kan giydirilmesini inhibe etmede ve gastrik asit sekresyonunu inhibe etmede kullanılır. Ayrıca, PGE₂'nin epidermal büyüme faktörünü (Epidermal Growth Factor: EGFR) transaktive ettiği gösterilmiştir⁹³.

EPA, DHA ve AA otokoid biyosentezinde görev yapan enzimler için yarışıcı substratlardır (Şekil 9). EPA ve DHA'nın tüketiminin artışı, AA'ya oranla bunların hücrel fosfolipit ve gliseritlerde daha yüksek miktarlarda bulunmasına neden olmaktadır^{94,95}. n-3 yağ asiti içeren balık yağının alımı, PGE₂, TXB₂, LTB₄ ve 5-HETE'nin üretimini azaltmakta ve LTB₅, LTE₅ ve 5-hidroksi-EPA'nın inflamatuvar hücrelerde üretimini hızlandırmaktadır⁹⁵⁻⁹⁷. AA'dan hareketle oluşan prostaglandinler olan PGI₂ ve PGE₂'nin proaritmik etkileri varken, EPA'dan oluşan PGI₃ ve PGE₃'nin antiaritmik etkilerinin olduğu bildirilmiştir⁹⁸. Aynı şekilde, AA'den türeyen eikozanoitlerin proinflamatuvar aktivitesi varken, EPA'dan türeyen eikozanoitlerin antiinflamatuvar aktivitesi vardır. Antiinflamatuvar aktivite oluşumunda LTB₄, sitokin aktivitesi ile salınan platelet aktive edici faktör, kolonik mukozadaki PGE₂'nin ve tromboksan B₂'nin sitokin indükli sentezinin azaltılması rol oynamaktadır^{81,99}.

İnflamatuvar aktivite konusunda PGE₂'nin ise hem pro hem de antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. PGE₂ COX-2 enzimini indükler ve kendi sentezini artırır, bunun yanında proinflamatuvar sitokin olan Interlökin-6'nın (IL-6) makrofajlardaki üretimini artırır⁹⁹. Diğer yandan PGE₂ 5-lipoksijenaz enzimini inhibe eder ve proinflamatuvar LT4 serilerinin üretimini azaltır¹⁰⁰. PGE₂ ayrıca antiinflamatuvar lipoksinlerin oluşumunu ilerleten enzim olan 15-lipoksijenaz enzimini indükler¹⁰¹. Prostaglandin yolağı doğrultusunda oluşan bir diğer sentez de tromboksan sentezidir. TXA₂ plateletlerde agregasyona neden olur. TXA₂'nin PGI₂ ve aynı prekürsörden üretilen tüm bileşenlerin tersi bir aktivitesi bulunmaktadır. PGH₂ plateletlerde TXA₂'ye, kan damar duvarlarında ise PGI₂'ye dönüşür. AA'dan üretilen TXB₂ potansiyel bir vazokonstrüktör ve platelet aktivatörken, EPA'nın metabolizması sonucu oluşan TXB₃'ün başka fizyolojik etkileri bulunmaktadır⁸¹. EPA'dan türeyen prostaglandinlerin TXB₂'yi inhibe ederek, platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁰². n-6 yağ asitlerinden türeyen LTB₄ vasküler

permeabilityyi artırırken, lökositler için potansiyel kemotaktik ajan olarak görev yapar, lizozomal enzimlerin salımını indükler ve reaktif oksijen çeşitlerinin üretimini hızlandırır. Ayrıca TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumlu olup, psoriazisli hastaların deri lezyonlarında yükselmiş miktarda LTB₄ bulunduğu tespit edilmiştir. n-3 yağ asitlerinden türeyen LTB₅, araşidonik asit'ten türeyen inflamatuvar LTB₄'ün biyosentezini bloke eder³. Rezolvin'lerin E serileri ve EPA'nın oksidatif türevlerinin antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır^{103,104}. Rezolvin E1, Nükleer Faktör Kappa B'nin (NFkB) aktivitesini baskılayarak inflamasyonu azaltır, böylece inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin sentezi bloke olur. DHA'dan türeyen rezolvinlerin D serileri olan dokozatrienler ve nöroprotektinler antiinflamatuvar ve inflamasyon çözücü etkilere sahiptirler¹⁰⁴.



Şekil 9: DGLA, AA ve EPA'dan türeyen tromboksan, lökotrien ve 1, 2 ve 3 serisi prostaglandinlerin oluşumu

Temel n-3 yağ asitleri olan EPA ve DHA'nın, AA metabolizmasındaki ürün ve enzimlerin yarışmacı substratları olduğundan, birinin diğerine dönüşümünde kayda değer miktarda azalışa neden olmaktadır^{3,81}. Genellikle Δ -5 ve Δ -6 desaturaz ve elongaz enzimleri n-6 PUFA'lara oranla n-3 PUFA'lara daha fazla afinite göstermekte olup, yine de n-3 PUFA'lardan elde edilen eikozanoit ürünleri n-6 PUFA'lardan elde edilenlerle dengede tutulmaktadır⁷¹. Bu fazla afinite nedeniyle, n-6 ve n-3 yağ asitler metabolizmasında görev alan elongasyon ve desaturasyon basamakları için Δ -6 desaturaz aktivitesi sınırlayıcı basamağı oluşturmaktadır. n-3 yağ asitlerinin alımının artması, LA'nın desaturasyonunu ve dolayısıyla AA'nın üretimini azaltmaktadır⁶⁷. Ancak n-6 PUFA'ların diyetle fazla miktarda alınması sonucu ise, n-6 PUFA'lardan türeyen eikozanoitler fazlaca sentezlenmekte ve bu eikozanoitlerin fazlalığı çeşitli inflamatuvar hastalıkların gelişmesine ve trombin oluşumuna neden olmaktadır¹⁰⁵. EPA ve DHA'nın diyetle fazla alımı halinde, platelet agregatör ve vazokonstrüktör olan TXA₂'nin ve inflamasyon başlatıcısı olan LTB₄'ün üretimi ile lökosit kemotaksisi ve adheransı azalır³³. Buradan çıkarılacak bir diğer sonuç ise, n-6 PUFA'ların diyetle fazla alımının, kan viskozitesi ve vazokonstrüksiyonla birlikte proinflamatuvar ve protrombotik fizyolojik aktiviteye neden olmasıdır^{105, 106}. n-3 yağ asitlerinden türeyen eikozanoitler, n-6 yağ asitlerinden türeyen eikozanoitlerce oluşturulan proinflamatuvar etkiyi de antagonize ederler. n-3 yağ asitleri inflamatuvar genlerdeki reseptör sayısını azaltabilmekte ve yağ asiti ayrıştırılmasını stimüle etmektedirler. AA, EPA ve DHA'dan türeyen eikozanoitler ve biyolojik aktiviteleri Tablo 3'de verilmektedir. Sonuç olarak, hücre ve organelde bulunan n-3/n-6 oranı membran fonksiyonunu ve hücrel işlemlerden olan hücre ölümü veya yaşaması gibi birçok fonksiyonu etkilemektedir³³.

Tablo 3: AA, EPA ve DHA'dan türeyen eikozanoitler ve biyolojik etkileri

	AA'den Türeyen	Fiyolojik Etkileri	Fizyolojik Etkileri	EPA ve DHA' dan Türeyen
Prostaglandinler	PGD ₂ PGE ₂ PGF ₂ PGI ₂	Proaritmik Proaritmik	Antiaritmik Antiaritmik	PGD ₃ PGE ₃ PGF ₃ PGI ₃
Tromboksanlar	TXA ₂ TXB ₂	Platelet aktivatör Vazokonstrüksiyon	Platelet inhibitör Vazodilatasyon	TXA ₃ TXB ₃
Lökotrienler	LTA ₄ LTB ₄ LTC ₄ LTD ₄ LTE ₄	Proinflamatuvar	Antiinflamatuvar	LTA ₅ LTB ₅ LTC ₅ LTD ₅ LTE ₅
Epoksieikozatrienoik asit türevleri	5,6 EET 8,9 EET 11,12 EET 14,15 EET	İnflamatuvar		
Hidroksileikozatetraenoik asit türevleri	5-HETE 12-HETE 15-HETE			
Lipoksinler	LXA ₄			
Resolvinler			Antiinflamatuvar Antiinflamatuvar	RVE ₁ RVD
Nöroprotektinler			Antiinflamatuvar	NPD ₁

Yağ asitleri biyolojik membranların yapısında bulunan ve bunların akışkanlığını etkileyen bileşenlerdir. Doymamış yağ asidi artışı ile membran akışkanlığı da artmaktadır. Bunun nedeni, PUFA açıl zincirlerinin esnek olması ve konformasyon durumunu hızlıca değiştirebilmeleridir¹⁰⁷. Açıl zincirin esnekliği n-3 ve n-6 yağ asitleri arasında değişmekte olup, çifte bağların sayısı arttıkça membran akışkanlığının arttığı belirtilmiştir¹⁰⁸. Bu nedenle, n-3 ve n-6 yağ asiti bileşiminin biyolojik membranların fiziksel özelliklerini değiştirdiği ve protein fonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir³. n-6 ve n-3 PUFA'nın karboksil gruplarının fosfolipit veya gliseritlerin gliserol ana hattında bulunan hidroksil grupları ile esterleştiği, böylece n-6 ve n-3 PUFA'ların hücrelerin sitozollerindeki ve organel membranlarındaki fosfolipitlerde veya sitozolik yüzeylerdeki polar fosfolipitlerde ester formu halinde bulunduğu belirtilmiştir¹⁰⁹.

Sağlık açısından birçok yararı olan bu yağ asitlerinin moleküler mekanizmasının tam olarak bilinmemesi nedeniyle, majör metabolik yollarından birisi olan, sitokrom P 450 enzimleri aracılığıyla hidroksi ve epoksi yağ asitlerine oksidasyon yolağına dayanılarak, EPA ve DHA'nın metabolizmasında hangi sitokrom P 450 enzimlerinin görevli olduğu *in vitro* olarak araştırılmıştır. Yapılan çalışmada araşidonik asit ve diğer PUFA'ların 15 farklı insan rekombinant enzimi tarafından *in vitro* olarak epoksidasyon ve hidroksilasyondaki reaksiyon spesikliği araştırılmış, çalışma sonucunda epoksidasyon reaksiyonunun karbon iskeletinin son çifte bağı üzerindeki pozisyonla yönetildiği, çalışılan tüm sitokrom P 450 enzimleri arasında en etkili epoksijenaz yapan enzimlerin 2C9/2C19 ve 1A2 olduğu tespit edilmiştir. Araşidonik asit'ten 2C9 sitokrom P 450 enzimi ile epoksi türevlerinin oluşumu, EPA ve DHA'yı % 60 - 80 arasında inhibe etmektedir. Bunun sonuç da, EPA ve DHA'nın araşidonik asit metabolizmasında görev yapan enzimler için yarışıcı substratlar oldukları hipotezi desteklenmektedir¹¹⁰.

Δ -5 ve Δ -6 desaturaz enzim aktivitesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Örneğin, diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda düşük Δ -6 desaturaz enzim aktivitesi tespit edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan deneylerde glukagon, epinefrin, glukokortikoid ve tiroksin'in Δ -5 ve Δ -6 desaturaz enzim aktivitesini zayıflattığı, insülin'in ise Δ -6 desaturaz enzim aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir¹¹¹. Farelerde yaşlanmaya bağlı olarak, kalp mikrozomlarında Δ -6 desaturaz enzim aktivitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda ise obezite, azalmış desaturaz enzim aktivitesine bağlı olarak esansiyel yağ asitlerinin metabolizmasını da azaltmaktadır¹¹². Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar, cinsiyete bağlı Δ -5 ve Δ -6 enzim aktivitesindeki farklılığa seks hormonlarının neden olduğunu belirtmişlerdir¹¹³.

2.3.2. Yağ Asitlerinin Biyolojik Aktiviteleri

2.3.2.1. İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, artrit ve astımla ilişkili olarak inflamasyonun sıklığının yükselmesi, n-3 PUFA'lardan eksik bir diyetin işaretçisi olarak kabul edilmektedir. Özellikle n-3 serisi PUFA'lar immunosupresif etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, obezite, artrit ve astımla ilişkili inflamatuvar semptomları tedavi etmeye aday gösterilmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, n-3 PUFA tüketiminin artırılması inflamasyona karşı koruyucu ve oluşan inflamasyonu da azaltıcı etkilere sahiptir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmaları da n-3 ve bazı n-6 serisi PUFA'ların immunosupresif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Fakat PUFA'larla sağlanan immunosupresif etki, bakteriyel ya da viral enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilmektedir. PUFA'ların immunosupresan adjuvan olarak kullanımının yarar ve zararlarını anlamak için detaylı moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan klinik çalışmalar, n-3 PUFA'ların inflamasyonu

azalttığı ya da durdurduğu temel hipotezini doğrulamakla birlikte, bazıları PUFA'ların immunosupresan adjuvan olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, n-3 PUFA'ların immun sistem üzerinde herhangi bir etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur¹⁰.

Shaikh ve Edidin tarafından yapılan bir çalışmada, PUFA'ların antijen salımını değiştirmesi ile efektör T hücresi cevabı ve infeksiyonla savaşta immunitenin hayati fonksiyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, PUFA'ların antijen salımı ile endomembran ve plazma membranlarında bulunan lipid ve protein moleküllerinin organizasyonunu değiştirerek, antijen sunumunu değiştirdiği ve bu değişim nedeniyle T hücreleri tarafından tanıma ve cevapta farklılık oluşturduğu bildirilmiştir¹⁰.

PUFA açıl zincirlerinin membran üzerinde lateral basınç, mikrovizkozite, kavislilik, permeabilite, elastikiyet, mikroalan oluşumu ve hidrofobik eşleşme gibi birçok özelliğe etki ettiği çalışmalarla gösterilmiştir^{114,115}. Ancak bu çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, inflamatuvar semptomlar ve infeksiyona hassasiyetin düzenlenebilmesi için PUFA'ların immunosupresif etkilerinin daha detaylı araştırılması gerektiği bildirilmiştir¹⁰.

Yapılan diğer çalışmalar, n-3 ve n-6 serisi bazı PUFA'ların eikozanoitlerin oluşturulması, sitokin üretimi, fagositozis, proliferasyon ve yüzey molekül baskılamasını da içeren lenfosit fonksiyonları üzerinde immunosupresif aktivitelerinin olduğunu ortaya koymuştur^{116,117}. n-3 serisi PUFA'lar hakkında en iyi sonuçlar romatoid artrit ile ilgili yapılan çalışmalardan gelmiştir¹¹⁸. Klinik deneyler n-3 PUFA'ların ve balık yağının diyetle alımının romatoid artritli hastalarda bazı yararları olduğunu göstermiştir¹⁰. Yapılan araştırmalar romatoid artritli hastalarda diyetle balık

yağı alınmasının NSAİ ilaçlara olan ihtiyacı ve sabah sertliğini azalttığını ortaya koymuştur¹¹⁹.

Özellikle n-3 PUFA'ların infeksiyon üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalarda, n-3 PUFA'ların patojen temizlenmesini azalttığı ve infeksiyonla tedavide yararlı etkiler gösterdiği bildirilmiştir¹²⁰.

n-3 PUFA'ların immunomodülatör aktivitelerinin aşağıda sıralanan mekanizmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir;

1. Eikozanoit metabolizması: Majör eikozanoit prekürsörü olan araşidonik asit ile n-3 yağ asitleri COX ve lipooksijenaz enzimleri (LOX) için yarışan substratlardır. Araşidonik asit metabolizmasının kompetitif inhibisyonu ile proinflamatuvar eikozanoit üretimi azalmaktadır. Ayrıca, güncel çalışmalar n-3 PUFA'ların antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirmektedir¹²¹.

2. Membran düzenlemesi: PUFA'lar membran fosfolipit yapısında yer almaktadır¹²². Diyetle alınan PUFA'lar vücuttaki her hücrenin membranına katılmaktadır. PUFA'dan tamamen yoksun dokularda, PUFA alımı membran fosfolipitlerinin açıl zincir profillerinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişimler, lipid-protein etkileşimini ve membran lateral organizasyonunu değiştirmektedir¹⁰.

3. Gen üzerindeki etki: PUFA'lar, sinyal yollarına etki ederek veya doğrudan nükleer reseptörlerle etkileşerek genler üzerinde değişiklikler yapmaktadır. PUFA'lar direkt olarak sterol düzenleyici element bağlama proteinleri, karaciğer x reseptörü ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörleri ile etkileşerek, gen transkripsiyonunu düzenlerler. Bu durum da hücrel sinyali etkilemektedir¹²³.

4. Hücrel sinyal: Hücrel sinyallerdeki değişiklikler diğer mekanizmalara bağlıdır. İmmun hücrel sinyalizasyon üzerindeki

sonuçlar, PUFA'ların T hücre sinyalinin ve çoğalmasını, membran organizasyonunu değiştirerek sağladığını gstermiřtir¹²⁴.

İmmün sistemde rol alan farklı hücreler üzerine yağ asitlerinin etkileri çeşitli araştırıcılar tarafından incelenmiştir. Majör histokompatibilite kompleksleri (Major Histocompatibility Complex: MHC), antijen sunan hücrelerin (Antigen Presenting Cells: APC) yüzeyinde bulunan ve T hücreleri ile patojen eliminasyonunu tetikleyen glikoproteinlerdir. Bunlar MHC sınıf I ve MHC sınıf II olmak üzere 2 eşitirler. MHC sınıf I glikoproteinleri sitotoksik T lenfosit reseptörlerine, MHC sınıf II glikoproteinleri ise T hücreleri reseptörlerine bağlanarak, immün cevabın oluşmasını sağlarlar. PUFA'ca zengin diyetle beslenen insan ya da hayvanlarda, MHC sınıf II yüzeyi azalmaktadır. Buna bağlı olarak APC hücrelerinin T hücrelerine antijen sunumu da azalmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da, PUFA diyet desteği alımı ile MHC sınıf II yüzeyinin azaldığı gsterilmiřtir¹²⁵. Ancak, PUFA kullanımı ile MHC sınıf II yüzeyinin arttığını ya da değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır¹⁰.

Natural killer (NK) hücreleri ise sitokinlerden türeyen, interferon veya makrofajlarca aktive edilen, enfeksiyona karşı oluşan doğal cevabı teşkil eden sitotoksik lenfositlerdir. Yapılan birçok çalışma n-3 PUFA'ların NK hücre aktivitesini azalttığını ortaya koymuřtur¹⁰.

PUFA'larda olduğu gibi, CLA'nın da immün sistem üzerinde yararlı etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır^{126,127}. Birçok hayvan deneyi eşit miktarlarda CLA 9-11 ile CLA 10-12 izomerleri taşıyan CLA karışımları ile yapılmış olup, deney sonucunda, farelerde TNF- ve IL-6 üretiminin azalmış, dalak IgA, IgG ve IgM düzeylerinin artmış, IgE düzeyinin ise azalmış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ayrıca

CLA'nın gıda ile indüklenen alerjik reaksiyonları hafiflettiğini ortaya koymaktadır¹¹.

Song ve ark. tarafından yapılan araştırmada ise, yaşları 25 ile 50 arasında değişen 28 kadın-erkek gönüllüye % 50 CLA 9-11 + % 50 CLA 10-12 izomeri karışımı ve referans olarak ayçiçeği yağı günlük 3 g (6 x 500 mg) dozda, 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda CLA alan bireylerde, plazma IgA ve IgM düzeylerinin yükseldiği, IgE düzeyinin düştüğü, proinflamatuvar sitokin, TNF- α , IL1 β düzeylerinin düştüğü, antiinflamatuvar sitokin ve IL-10 düzeylerinin ise yükseldiği saptanmıştır. İmmun sistemin bir diğer özelliği olan gecikmiş tip aşırı duyarlılık cevabında ise, CLA kullanımı sırasında da, sonrasında da azalma gözlenmiştir. Ayrıca, ayçiçeği yağı ve CLA'nın plazma lipit konsantrasyonu üzerine etkisinin az olduğu saptanmıştır¹¹. CLA desteğinin plazma kolesterol düzeyleri üzerinde etkisi olmamakla birlikte, ayçiçeği yağının plazma kolesterol düzeyi düşürücü etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmada, CLA trigliserit düzeyini kayda değer miktarda artırırken, serbest yağ asiti düzeyini azaltmıştır. Bu etki CLA'nın genel lipit metabolizması, özellikle de lipoprotein lipaz üzerindeki inhibitör etkisine bağlanmıştır¹²⁸.

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları hücre aracılı bağışıklık olup, bağlanan antijene dayanmakta ve immün fonksiyona yararlı veya zararlı etkiler gösterebilmektedir. Hücre aracılı bağışıklık APC aktivitesi ile ortaya çıkan antijenlerin T hücrelerini uyarması ile ilişkili olup, bu antijenler değişik sitokinlerin ve özellikle İnterferon- γ 'nın (IFN- γ) salımını başlatmaktadır. Bu yol, diğer antijenle indüklenen cevap yollarından daha hızlı ve etkilidir. 12 haftalık CLA kullanımı sonucu hücre aracılı bağışıklık sitokini olan IFN- γ cevabında düşüş gözlenmiştir. CLA'nın bu etkisinin üç mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür¹¹:

1. Lenfositlerin plazma membranında bulunan fosfolipitlerdeki serbest yağ asidi konsantrasyonunu değiştirmesi nedeniyle, hücrenin immunolojik aktivasyonunu değiştirmesi.
2. CLA'nın prostaglandin sentezi inhibitörü olmasına bağlı olarak, özellikle prostaglandin E'nin siklik AMP ve siklik GMP aktivitesini değiştirmesi üzerine olan etkisi nedeniyle lenfosit aktivitesini etkilemesi
3. CLA'nın, IL-1 β ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonlarına direkt olarak etki etmesi¹¹.

Yapılan diğer araştırmalar da Song ve ark. tarafından yapılan çalışmayı destekler niteliktedir. Bu üç çalışmada da, CLA'nın diyetle alımının immunoglobulin üretimini arttırdığı saptanmıştır. Plazma IgA, IgG ve IgM düzeyleri artarken, IgE düzeyi azalmıştır ki, bu da alerjik reaksiyonlara olan duyarlılığın azalmasını işaret etmektedir. Immunoglobulin düzeylerindeki bu artışlar gönüllülerin enfeksiyonla savaşma kapasitesini arttırmaktadır^{11, 129}.

Aynı konuda CLA ile yapılmış insan deneylerine ait sitokin sonuçları da aynı hipotezi destekler niteliktedir. Bu çalışmalarda da CLA alımının IL-1 β ve TNF- α üretimlerini baskıladığı sonucuna varılmıştır^{130,131}. Diğer çalışmalardan farklı olarak Song ve ark. tarafından yapılan çalışmada, CLA kullanımı ile antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un üretiminde artış gözlenmiş olup, bu artışın CLA'nın insan inflamatuvar cevabında hafifletici etkisi olduğu bildirilmiştir¹¹. Ayrıca, yine Song ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, CLA'nın yardımcı T lenfosit düzeylerini artırma ve sitotoksik T lenfosit düzeylerini azaltma eğilimi tespit edilmekle beraber, bu sonuç başka araştırmacılar tarafından desteklenmemektedir. İnsan immun hücre fonksiyonu üzerinde yapılmış az sayıda araştırma bulunmakla birlikte, bunlardan bazılarının sonuçları negatif olarak bulunmuştur^{132,133}. Oysa ki, Song ve ark. tarafından yapılan çalışmanın

sonucu pozitif çıkmış olup, bunun muhtemel nedenleri arasında immün fonksiyonun ölçülmesi için farklı metotların kullanılması, değişik CLA destek rejimleri ve değişik tipte seçilmiş gönüllülerin olabileceği düşünülmüştür¹¹.

Batı diyetinde n-3 ve n-6 sınıf PUFA'lerden, en fazla kullanılan n-6 grubu olduğu, her iki grup yağ asitinin de sinyal moleküllerin prekürsörü ve membran mikroalan oluşumu, reseptör sinyalizasyonu ve genler üzerinde birçok olayı düzenlediği belirtilmiştir. En baskın n-6 yağ asiti olan araşidonik asit prostaglandin, lökotrien ve diğer lipoksijenaz ve siklooksijenaz ürünlerine dönüşmektedir. Bu ürünler inflamatuvar, aterojenik ve protrombotik etkilerin hücresel fonksiyon düzenleyicileridir. Temel n-3 yağ asitleri olan EPA ve DHA ise araşidonik asit metabolizmasındaki ürün ve enzimlerin yarışıcı substratlarıdır. EPA ve DHA'dan türeyen eikozanoitler, n-6 yağ asitlerince oluşturulan proinflamatuvar etkiyi antagonize ederler. n-3 ve n-6 yağ asitleri, inflamatuvar sinyal gönderimi ve lipit metabolizmasından sorumlu genler olan nükleer faktör kappa (NFkB), peroksim proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) ve sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) nükleer reseptörlerinin düzenleyicisi ve ligantıdır. n-3 yağ asitleri inflamatuvar genleri azaltırlar ve yağ asidi ayrıştırılmasını stimüle ederler. Genel olarak, hücre ve organelde bulunan n-3/n-6 yağ asiti oranı, membran fonksiyonu ve hücresel işlemlerden olan, hücre ölümü veya yaşaması gibi birçok fonksiyonu etkilemektedir³.

Bir n-3 PUFA olan EPA, araşidonik asitle lipooksijenaz enzimi açısından yarış halinde olup, bu yarışın sonucunda proinflamatuvar lökotrienlerin üretiminde azalma görülmektedir. Δ -5 desaturaz enzimi ile olan yarış sonucu, n-3 yağ asitleri araşidonik asit'in karaciğerdeki üretimini azaltır. Sonuç olarak, eğer n-3 PUFA desteği en az 8 hafta süre ile

verilirse, DGLA ve EPA gibi uzun zincirli PUFA'lar, araşidonik asit yerine 2. pozisyondaki membran fosfolipitlerinin yerine geçerler. Bu durum inflamatuvar bir uyarana karşı fosfolipaz A₂ enziminin proinflamatuvar eikozanoitlerin üretimini sağlayan araşidonik asit yerine, DGLA ve EPA'yı açığa çıkardığını gösterir. Bu iki yağ asidinden üretilen eikozanoitlerin antiinflamatuvar aktivitesi olup, meydana gelen eikozanoitler doğaldırlar¹³⁴.

Black current tohum yağı GLA açısından zengindir. GLA'nın hızlı bir şekilde DGLA'ya dönüşmesi, PGE₁ ve 15-hidroksieikozatrienoik asit üretimine neden olur. Bu moleküllerin immun ve immun olmayan inflamasyon modellerinde antiinflamatuvar aktivitesi vardır ve araşidonik asitin hücre membranından salımını inhibe ederler. 15-hidroksieikozatrienoik asit'in *in vitro* modellerde LTB₄ üretimini, *in vivo* modellerde ise psoriasis'i inhibe etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir¹³⁵.

2.3.2.2. Atopik Dermatit Üzerindeki Etkileri

Atopik dermatit, genetik olarak önceden yerleşmiş, kronik, inflamatuvar ve tipik klinik işaretleri olan, kaşıntılı alerjik deri hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Çevresel alerjenlere karşı IgE üretimi ile ilişkili olup, köpek popülasyonunun % 10'unu etkilediği düşünülmektedir¹³⁶. Atopik dermatitten etkilenmiş köpeklerde genellikle değişik derecelerde kaşıntı ve eritem ile yüz, kulaklar, pençe ve ekstremitelerde likenifikasyon gözlenmektedir¹³⁷. Kanin atopik dermatiti için kalıcı ve iyileştirici tedavi henüz bulunmamaktadır. Ancak alerjene spesifik immunoterapi, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immunomodülatör farmakoterapi güncel yaklaşımları oluşturmaktadır¹³⁸. n-3 ve n-6 PUFA'ların eikozanoit üretimi üzerinde direkt modülatör etkileri olmakla birlikte, immun hücre aktivasyonu ile sitokin salgılanması ve epidermal lipid hasarlarının düzeltilmesi üzerinde de etkileri bulunmaktadır. PUFA'ların kanin atopik

dermatitleri üzerinde etkisini gösteren ve en etkiliden etkisize doğru değişen oranlarda sonuçların elde edildiği çalışmalar bulunmaktadır¹³⁶. Ancak bu verileri destekleyen büyük ölçekli, uzun zamanlı, randomize ve kontrollü çalışmaların sayısı oldukça azdır^{139,140}. PUFA'lar hayvanlarda görülen alerjik ve kaşıntılı dermatit, diskoid lupus eritematozus, eozinofilik granüloma kompleksi, dermatomyozit ve epiteliotrofik lenfoma gibi değişik deri hastalıklarında kullanılmaktadır¹⁴¹. Kullanılan yağ asidine bağlı olarak PUFA'ların kaşıntıya karşı etkisi % 11'den % 70'e kadar değişmektedir^{142,143}.

Black current (*Ribes nigrum* L., Grossulariaceae) (Resim 2) tohum yağının, atopik dermatitli köpekler ve hayvanlarda kullanımı hakkında çeşitli kaynaklar bulunmaktadır^{139,144}. Bu yağ, içerdiği n-3 ve n-3/n-6 oranı bakımından zengin olup, yüksek miktarlarda biotransforme PUFA'lardan olan γ -linolenik asit ve stearidonik asit ihtiva eder. Bu içeriği nedeniyle, deneysel olarak Beagle köpeklerinde kutanöz ve nötrofil LTB₄ üretimini azalttığı bildirilmiştir¹⁴⁵. Biotransforme PUFA'lar deride Δ -6 ve Δ -5 desaturaz enzimlerinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar deri hastalıklarında kullanılabilmektedir¹⁴⁶. Black current tohum yağının oral olarak atopik dermatitli köpeklere 8 hafta süreyle 100 mg/kg dozda verilmesi ile iyileşme sağlandığı gözlenmiştir¹³⁹.



Resim 2: *Ribes nigrum* L. (Grossulariaceae)

CLA'nın, antikarsinojenik¹⁴⁷, antiaterojenik¹⁴⁸ ve antidiabetik¹⁴⁹ etkilere sahip olduğu, vücut yağını azaltıp, yağsız vücut kütlesini arttırdığı¹⁵⁰ bildirilmiştir. CLA'nın, lenfosit blastogenezisi ve lenfosit sitoksisitesi gibi immun reaksiyonları geliştirdiğı de gösterilmiştir¹⁵¹. Tüm bu verilerden yola çıkarak, CLA'nın immunolojik özellikleri nedeniyle alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğı düşünölmektedir. CLA, eikozanoid üretimini ve immunoglobulinlerin düzenlenmesini modöle etmektedir. İmmunoglobulin üretimi de alerjik reaksiyonlara karşı koruyucu bir mekanizma olarak düşünölmektedir. Yapılan bir çalışmada CLA ile beslenen farelerde, serum IgE oranı azalırken, plazma IgA ve IgG oranları artmıştır¹⁵². Diğör bir çalışmada, CLA tavuk yumurtası albümini ile hassaslaştırılmış kobay nefes borularından, antijenle indüklenen albümin ve PGE₂'nin salımını azaltmıştır¹⁵³. Ayrıca laboratuvar kemirgenleri üzerinde histamin salımı, eikozanoit üretimi ve kaşıntı inhibe edici aktiviteye sahip olsa da, bu yağ asitinin atopik dermatitte kullanımı hakkında çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Alerjik ve immunolojik etkileri nedeniyle, CLA'nın PUFA'lara alternatif olarak kanin atopik dermatitinin semptomatik tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceğı düşünölmüştür¹².

Noli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, CLA, GLA açısından zengin olan black current tohum yağı ve bu ikisinin kombinasyonunun, köpek atopik dermatiti üzerindeki etkileri ile bu yağ asitlerinin metabolizmasında oluşabilecek değışiklikler incelenmiştir. Atopik dermatitli 24 köpek rastgele 4 gruba ayrılmış ve 2 ay boyunca her gün 1. grup sadece CLA, 2. grup black current tohum yağı, 3. grup her ikisinin aynı miktarda toplamı ve 4. grup plasebo ile beslenmiştir. CLA metabolitleri olan linoleik asit, γ-linolenik asit, dihomο-γ-linolenik asit ve araşidonik asit miktarlarını ölçmek amacıyla 0. , 30. ve 60. günlerde serum alınarak analizleri yapılmıştır. Aynı zamanda veterinerlerden oluşabilecek deri lezyonlarının incelenmesi istenmiştir. En iyi sonuç sadece black

current tohum yağı ile tedavi olan grupta bildirilmiştir. Diğer gruplarda kaşıntıda kayda değer bir iyileşme gözlenmemiştir. Yine black current tohum yağı ile tedavi edilen grupta, γ -linolenik asit ve dihomogamma-linolenik asitin serum seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan CLA miktarının köpek atopik dermatitlerini tedavi etmede yeterli olmadığı, black current tohum yağının ise bazı köpeklerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ancak tek bir çalışmanın tedavide kullanımı mümkün kılmayacağı, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir¹².

Yapılan klinik çalışmalar Noli ve ark. tarafından yapılan bu çalışmayı destekler niteliktedir. Atopik dermatit riski olan çocuklarda, GLA desteğinin hastalığın seyri boyunca semptomlarını ve sıklığını azalttığı tespit edilmiştir¹⁵⁴. Dermatolojide GLA'nın plaseboya göre atopik dermatitte % 67 daha etkili olduğu bildirilmiştir¹².

Yapılan kontrollü klinik araştırmalar ile, EPO'nun (Resim 3) atopik ekzemanın önemli semptomlarından olan kaşıntıya karşı etkili ve uzun dönem kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir. EPO'nun bu etkisini içerdiği GLA nedeniyle gösterdiği düşünülmektedir. Linoleik asit'in γ -linolenik asit'e dönüşümündeki eksiklik atopik ekzemanın oluşumuna neden olabilmektedir ve bu dönüşümün olmaması, aynı zamanda normal deri yapısı ve fonksiyonları için gerekli olan araşidonik asit ve dihomogamma-linolenik asit eksikliğine de neden olmaktadır. Bu nedenle herhangi bir steroid tedavisine başlanmamış ya da steroid tedavisine başlayıp sonradan bırakılmış atopik ekzema hastalarında GLA içeren EPO kullanımının yararlı olabileceği belirtilmiştir¹⁵⁵.

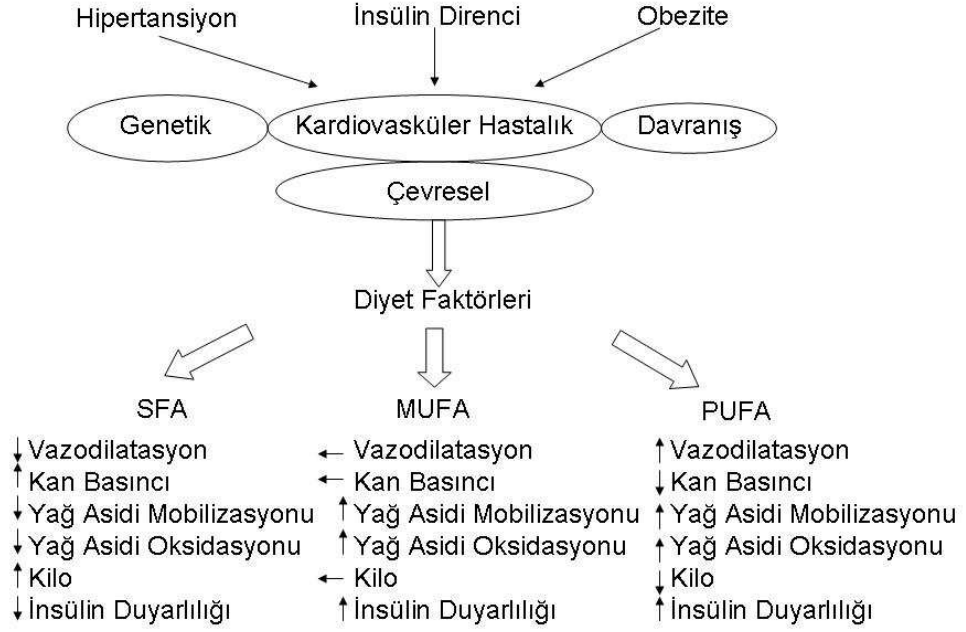


Resim 3: Evening primrose (*Oenothera biennis*, *Oenotheraceae*)

2.3.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Çoklu doymamış yağ asitleri membran fosfolipit yapısında bulunup aynı zamanda özel dokular veya hormon benzeri prostaglandinler için prekürsördürler¹²². Doymuş yağ asitleri ise kalp hastalıkları, kanser ve otoimmün hastalık riskini arttırmaktadır³¹. Eğer yağlarda bulunan doymamış yağ asiti miktarı, doymuş yağ asiti miktarına göre daha fazla ise, bu yağlar nutrasötik olarak kullanılabilir³². Bundan dolayı, farmakolojik önemi olan yağ asitlerinin hem endüstrinin hem de tüketicinin ilgi odağı haline gelmiştir⁶.

Halk arasında sıklığı hızla artmakta olan hastalıklardan olan hipertansiyon, obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklara yakalanmada önemli risk faktörleridir. Çevresel, davranışsal ya da genetik nedenlere bağlı olarak oluşabilen kardiyovasküler hastalıklar oldukça kompleks olup, çoğu ülkede ölümlerin büyük bir kısmının nedenini teşkil etmektedir. Çevresel faktörler arasında, stres, diyet ve sigara kullanımı sayılabilir. Bu faktörlerden birisi olan diyet, hastalıktan korunmayı sağlayan beslenme değişiklikleri hedef alınarak kontrol altına alınmalıdır². Diyetle kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki Şekil 10'da gösterilmektedir.



Şekil 10: Kardiyovasküler hastalık, yağ asitleri ve çevresel etkenler arasındaki ilişki

Genellikle doymuş yağ asitinden zengin diyet kullanımı özellikle kardiyovasküler hastalık riskini artırırken, MUFA veya PUFA kullanımı bu riski azaltmaktadır^{15,156}. Doymuş yağ asitleri, plazma kolesterol seviyesini¹⁵⁷ ve platelet-vasküler duvar etkileşimini artırırlar¹⁵⁸. Doymuş yağ asidi ve doymamış yağ asidi seviyeleri arasındaki dengesizlik, patojenik sonuçları ile birlikte, diyetle doymamış yağ asidi prekürsörleri eklenmesi ile düzeltilebilmektedir¹⁵⁹. Doymamış yağları bol miktarda bulunduran balığın tüketimi de bu tür hastalıklardan korunmada önemli bir yaklaşımdır¹⁶⁰. Deniz ürünlerinin koroner vasküler hastalık insidansını azalttığına keşfedilmesi ve balık tüketimi ile kaydadeğer vasküler yararlar gözlenmesi nedeniyle, n-3 PUFA'ların özellikle de EPA ve DHA'nın kullanımı artmıştır³⁰. Balık yenmesinin etkileri üzerinde yapılan meta analizler sonucu, haftada bir yağlı balık yiyen kişilerde,

kardiyovasküler olaylarda kayda değer bir azalma gözlemlendiği tespit edilmiştir¹⁶¹.

n-3 PUFA'ların balık yağı veya kapsül içinde yüksek oranda saflaştırılmış olarak alımı Amerikan Kalp Birliği'nin (American Heart Association) koroner iskemik kalp hastalığı hakkındaki kılavuzlarında yer almaktadır. Günlük 1g EPA+DHA bileşiminin kullanımı kardiyovasküler hastalıklardan korunma için kabul edilebilir bir miktardır. Amerika'daki İlaç ve Gıda Ajansı'ndan (Food and Drug Administration: FDA) onaylı ilk ve tek n-3 çoklu doymamış yağ asiti preparatı olan "Omacur" % 90 oranında n-3 PUFA ve az miktarda vitamin E içermektedir. Avrupa'da bu ilaç, akut miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda, tedaviye ek olarak uygulanmaktadır. Primer tedavide bol miktarda balık yemek ve diyet desteklerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Fakat, balık türleri arasında EPA ve DHA oranları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Hatta n-3 çoklu doymamış yağ asiti desteklerinde bile EPA/DHA oranı değişmektedir. Yaşlı kişilerde sekonder tedavide EPA içeren balık diyetleri, başlıca EPA miktarının yetersiz olması ve bunun yanında bazı hastaların balığı sevmemesi, bazılarında da balık alerjisi olması gibi nedenlerle yetersiz kalmaktadır. Ancak, hazırlanan gıda desteklerinde bu durum ortadan kalkmakta ve tedavinin ucuz olması da diğer bir avantajı oluşturmaktadır. EPA+DHA ve hatta ALA'nın kombine olarak yüksek oranda diyetle alınması koroner kalp rahatsızlığı olan hastaların ölüm oranını azaltmaktadır. EPA ve DHA'nın kardiyovasküler hastalarda herhangi bir yan etki göstermeksizin ani kardiyak ölümlerden sekonder korunmayı sağladığı bildirilmektedir².

Oral alınan EPA, apo E eksikliği olan farelerde aterosklerotik lezyonları stabilize etmekte ve azaltmaktadır. Birçok çalışma, kardiyovasküler hastalıkların azalan insidansı ile n-3 PUFA'lar arasında bir

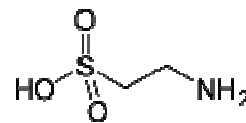
ilişki bulunduğunu ortaya koymakla birlikte, n-3 PUFA'ların aterosklerozisi önleme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Matsumoto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, apo E eksikliği olan farelerde, ateroskleroz patogenezi üzerinde majör bir PUFA olan EPA'nın etkisi araştırılmıştır. 13 hafta boyunca, 5 haftalık apo E eksikliği bulunan erkek fareler % 5 EPA içeren ve içermeyen bir diyetle beslenmişlerdir. Farelerden alınan karaciğer homojenatlarının yağ asidi bileşiminin analizi, EPA'nın kayda değer miktarda arttığını göstermiştir. Yine bu çalışmada, LDL-reseptör eksikliği olan farelerde EPA'nın antiaterosklerotik özelliği de incelenmiştir. EPA ile tedavi edilen gruptaki lezyonlar daha çok kollojen, daha az makrofaj içermekte ve kas hücrelerinde düzelme sağlamaktadır. Sonuç olarak, EPA'nın, antiinflamatuvar etkisi nedeniyle aterosklerotik lezyonları azaltabileceği ve stabilize edebileceği bildirilmiştir. Apo E eksikliği olan farelerde, ağızdan alınan EPA, serum total kolesterol düzeyinde önemli bir değişiklik yapmaksızın n-3 PUFA'ların hücresel bileşimini arttırmıştır. Ayrıca EPA, apo E eksikliği olan farelerde, aterosklerotik lezyonların gelişimini baskılamıştır. EPA ile tedavi edilen farelerde, aterosklerotik plaklar stabilize bir morfoloji (düşük lipid deposu, azalmış makrofaj birikimi, daha düzelmiş kas hücreleri ve artmış kollojen içeriği) sergilemiştir. Sonuç olarak bu çalışma, n-3 PUFA alımının, hem apo E hem de LDL reseptör eksikliği olan farelerde ateroskleroza karşı koruduğunu göstermiştir¹⁴.

Ateroskleroz için sadece doymuş yağ alımı değil, aynı zamanda n-3/n-6 yağ asidi oranının diyetle alımının da risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çoğunluğu vejeteryan olan Hindistan'da düşük miktardaki doymuş yağ asidi alımı bu oranı doğrulamaktadır. Hintliler düşük n-3 oranına karşı yüksek n-6 yağ asidi aldıklarından, kardiovasküler hastalık sonucu ölüm riski beklenenden % 30 fazla olmaktadır. Hintliler genellikle n-6/ n-3 oranını 30-50/1 oranında almaktadırlar. Bu konudaki diğer bir örnekte Eskimo'lardır. Eskimolarda n-6/ n-3 oranını 1:1 olup, doymuş

yağın diyetle alımı da oldukça yüksektir. Değişik balık çeşitlerinde değişen miktarlarda n-3 yağ asidi bulunmaktadır. Emülgate yağlarda balığın kızartılması n-6 yağ asidi oranının artarak, n-3 yağ asidi oranının azalmasına neden olmaktadır. Hatta kendi doğal ortamında yetişen balıkların, balık çiftliklerinde yetiştirilen balıklardan farklı miktarda n-3 yağ asiti içerdikleri bildirilmiştir².

Yüksek serum trigliserit miktarı, arteriogenezi de doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemektedir. Balık yağları (günlük 1.5g EPA ve DHA) serum trigliserit düzeyini düşürmede en etkili diyet elemanlarıdır. EPA ve DHA önemli proinflamatuvar eikozanoitlerin (araşidonik asit'ten türeyen TXA₂ ve LTB₄) oluşmasını inhibe etme yeteneğine sahiptir. n-3 yağ asidi alan kişilerde, arteriogeneziste önemli rol oynayan LTB₄ düzeyi azalır. TXB₂ düzeyindeki ve kardiyovasküler hastalık insidansındaki azalma yine n-3 kullanımı ile ilişkili bulunmuştur¹³.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler sadece n-3 PUFA'lar ile değil, deniz ürünlerinde bol miktarda bulunan taurin (Şekil 11) ile de gözlenmektedir¹⁶². Taurin biyosentezi türler arasında farklılık göstermekle birlikte, insanlarda karaciğerde limitli miktarlarda üretilmekte ve böbreklerden geri emilmektedir. İnsanlardaki sınırlı biyosentezi nedeniyle, taurinin diyetle dışarıdan alınması önerilmektedir¹⁶³. Diyetle taurin alımının yararlı etkileri insan ve hayvan çalışmalarında tespit edilmiş olup, tek veya n-3 yağ asitleri ile kombine edilerek kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı bildirilmiştir^{163,164}.



Şekil 11: Taurin'in kimyasal yapısı

Avrupa'da taurin için önerilen kullanım miktarı 58 mg/gün'dür. İnsan ve hayvan deneyleri, serum lipitleri üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Taurin'in en önemli biyolojik aktivitelerinden birisi tuz teşkilidir ki kolesterol türevleri ile birleşerek taurokolatı oluşturur. Taurokolat kolesterolün insan kanından uzaklaştırılmasını sağlayan major tuzdur. Dolayısıyla arterioskleroz riskini düşürür. Taurin HDL/kolesterol oranını yükseltmede n-3 yağ asitlerine ilave olarak da kullanılmaktadır¹⁶⁴. .

Ancak taurin'le ilgili, insanlar üzerinde yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Elvevoll ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada n-3 PUFA ve taurin kombine edilerek hipolipidemik ve antiaterojenik etkileri incelenmiştir. Sağlıklı gönüllüler, 7 haftalık çift kör ve paralel bir deneye alınmıştır. Birinci grup n-3 PUFA bakımından zengin balık diyeti, ikinci grup n-3 PUFA ve taurin kombinasyonu ile desteklenmiştir. İkinci grupta, birinci gruba oranla total kolesterol, LDL-kolesterol ve Apo B düzeylerinin daha fazla azaldığı tespit edilmiştir. HDL/kolesterol düzeyinde 2. grupta kayda değer bir artış gözlenmiştir. Her iki grupta da trigliserid, TXB₂, TNF- α ve monosit kemotaktik protein düzeyinde azalma belirgin olmuştur. IL-6 düzeyinde azalmanın sadece birinci grupta belirgin olduğu sonucuna varılmıştır¹³.

Hipertansiyon gelişimi vazodilatasyonun azalmasına bağlı olarak, periferel vasküler dirençte artış ile tarif edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı kılavuza göre sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diastolik kan basıncının 90 mmHg üstüne çıkması yüksek tansiyon olarak tanımlanmaktadır¹⁵. WHO'nun tavsiyelerine göre hipertansiyonla tedavide ilk olarak yapılması gerekenler fiziksel aktivite, beslenmenin düzenlenmesi, alkol ve sigara kullanımının azaltılması ve diyetle doymuş yağ asidi alımının düşürülmesidir¹⁶⁵. Doymamış yağ asitleri hipertansiyondan korunmada birçok olası mekanizmada yer

almakta olup, PUFA'ların kan basıncını düşürerek, vazodilatasyonu arttırması bu mekanizmalara bir örnektir¹⁵. Buna ilaveten MUFA'nın düşük yağ diyeti açısından bir seçenek olduğu, kan kolesterol düzeyini düşürdüğü¹⁶⁶, HDL akışını iyileştirdiği¹⁶⁷ ve kan basıncı üzerinde olumlu etkilerinin¹⁵ olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalar ise GLA'nın kardiyovasküler hastalıklar ve yüksek kan basıncı üzerinde etkili olduğunu göstermiştir¹⁶⁸.

Yapılan birçok klinik araştırma kan basıncının doymuş yağ asiti alımının azaltılması ile azalabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalarda MUFA ve n-6 yağ asitlerinin alımı ile hipertansiyon arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir¹⁶⁹. n-3 serisi PUFA'lardan olan EPA ve DHA'nın endotel üzerinde direkt etkileri nedeniyle hipertansiyondan korunmada etkili oldukları gösterilmiştir. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, günlük 4 g mısır yağı veya 4 g EPA+DHA'nın 6 haftalık kullanımı ile kan basıncında kayda değer azalışlar kaydedilmiştir¹⁷⁰. n-3 PUFA'lar kan viskozitesini azaltarak, kan basıncını azaltmaktadır¹⁵. Ayrıca DHA ve EPA TXA₂ üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle vazokonstrüksiyonu ve platelet agregasyonunu da azaltmaktadır¹⁷¹. Yapılan 2 meta analiz, günlük 3 g n-3 yağ asiti alımının tedavi edilmemiş hipertansiyon hastalarında kan basıncını azalttığını göstermiştir¹⁷². n-3 PUFA'ların hipertansiyon üzerindeki etkisinin tedavinin boyutuna, hipertansiyonun derecesine ve alınan n-3 PUFA miktarına bağlı olduğu da bu çalışmalar sonucunda bildirilmiştir¹⁵.

Bebekler üzerinde yapılan randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, anne sütü ile veya uzun zincirli PUFA ile beslenen ve her ikisi ile de beslenmeyen bebekler 6 yaşına geldiklerinde, uzun zincirli PUFA ve anne sütü ile beslenen çocuklar, her ikisi ile de beslenmeyen çocuklara oranla daha düşük kan basıncına sahip olmuşlardır¹⁷³. Başka

çalışmada ise, doğum yapan anneye emzirme süresi olan ilk 4 ay boyunca zeytinyağı diyeti uygulanmış olup, çocuklar 3 yaşına geldiklerinde bu diyetin kan basıncı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar MUFA'ca zengin olan zeytinyağının hipertansiyonla ilişkisinin incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır¹⁷⁴.

Doymamış yağ asitleri vücutta kolesterol taşıyıcı olarak rol oynarlar. Doymamış yağ asitlerinin kolesterol ile yaptığı esterler, doymuş yağ asitlerinin oluşturduğu esterlerden daha hareketlidir ve böylece kolesterolün arter çeperinde birikmesi engellenmiş olur. Bu nedenle, arteriosklerozda doymamış yağ asitleri tavsiye edilmektedir. Linoleik ve α -linolenik asit bu amaçla en çok kullanılan yağ asitleridir¹⁷.

EPO, n-6 serisi yağ asitlerince zengin bir kaynak olup, bazı deri hastalıkları ve diyabetik nöropatide terapötik etkiler göstermektedir^{16,159}. Bu yağ, antitrombotik aktivite gösteren prostaglandin-1 serilerinin üretimini arttıran GLA'yı içermektedir¹⁵⁹. Linoleik asit'in kardiyovasküler etki gösterebilmesi için, GLA'ya dönüştürülmesi gerekmektedir. GLA oluşumunu sağlayan desaturasyon basamağı diyabet, kateşolamin ve yüksek kolesterol seviyesi ile inhibe edilebilmektedir. Çuha çiçeği yağı bu kısıtlayıcı basamağı atlayan GLA'yı yüksek miktarda içeren önemli bir ticari kaynaktır¹⁶.

De La Cruz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, EPO'nun aterojenik diyetle beslenen tavşanlarda platelet agregasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Aterojenik diyetin platelet agregasyonunu arttırdığı, EPO'nun normal diyete göre agregasyonda kaydedilen değerleri düşürdüğü ve tromboksan sentezini azalttığı sonucuna varılmıştır. Araştırma sonucunda, EPO alımının hiperlipidemik tavşanlarda, kolesterol düzeylerini % 25, trigliserit düzeylerini % 51 oranında azalttığı ve

HDL/kolesterol değerini % 64 oranında arttırdığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, hiperlipidemik hayvanlarda plateletlere bağlı konsantrasyonun, EPO kullanımı ile kayda değer miktarda azaldığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışma, doymuş yağ asitleriyle yapılan diyet sonucu oluşan platelet hiperaktivitesinin diyetle % 15 oranında EPO eklenmesiyle azaldığını göstermiştir¹⁸. Yapılan diğer çalışmalarla hiperkolesterolemili hastalarda tromboksan sentezinin arttığı, okside LDL'lerin platelet hiperagregasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir¹⁷⁵.

EPO, hiperlipidemiye azaltarak veya prostaglandin sentezini arttırarak, platelet aktivitesini inhibe etmektedir. Prostaglandin E₁ adenil siklazı stimüle ederek, cAMP düzeyini yükseltir. Tromboksan sentezi üzerinde de az miktarda bir etkisi vardır. Çoğu araştırmacı, n-3 veya MUFA'nın genel bileşenlerinin diyetle alımının, değişik prostanoid yollarıyla yarışmaya girerek veya TXA₂ sentezini azaltarak ya da diğer prostaglandin serilerinin (TXA₃ ve PGI₃) agregasyona olan yeteneğini inhibe ederek, platelet agregasyonunu azalttığını bildirmektedir¹⁷⁶. Sonuç olarak, EPO'nun diyetle alımının plateletlerdeki temel prostaglandin olan PGE₁'in artışını sağladığı bildirilmiştir¹⁸.

EPO'nun ayrıca hiperlipidemik tavşanlarda serbest radikallerce indüklenen doku lipid peroksit üretimini azalttığı, glutatyonun antioksidan aktivitesini ise yükselttiği tespit edilmiştir¹⁷⁷. Lipid peroksitlerinin prostaglandin sentezini düzenleme yeteneği, EPO'nun hiperlipidemik tavşanlardaki platelet fonksiyonunu azaltma yeteneğinde de rol oynamaktadır. alışmalar tavşanlarda normal veya aterojenik diyetle destek olarak EPO'yla birlikte vitamin E (400 mg/gün) verilmesinin antiperoksidasyon etkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir¹⁸.

Bazı deri hastalıkları ve diabetik nöropatide terapötik özelliğe sahip olan EPO'nun antioksidan potansiyeli üzerindeki bir diğer bir çalışmayı da yine De La Cruz ve ark. hiperlipidemik tavşanlar üzerinde gerçekleştirmiştir. Her birinde 10 tavşan bulunan 4 grup hayvanda, 6 hafta boyunca hiperlipidemik bir diyetin ardından EPO alımının etkisi araştırılmıştır. Bu sürenin sonunda lipit peroksidasyonuna, glutatyon içeriğine, karaciğer, beyin, kalp, aorta ile plateletlerdeki glutatyon peroksidaz, redüktaz ve transferaz enzim aktivitelerine bakılmıştır. EPO'nun diyetle alımı ile doku lipit peroksidasyonu azalmış, özellikle aorta ve plateletlerde total glutatyon düzeyi artmış ve tüm dokularda okside glutatyon yüzdesi azalmıştır. EPO glutatyon peroksidaz aktivitesini azaltmış, bunun yanında glutatyon redüktaz ve transferaz enzim aktivitesini arttırmıştır. Tavşanlara verilen doymuş yağ asidince zengin hiperlipidemik diyetle, EPO'nun dokularda oksidatif stresi azalttığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, hiperlipidemik diyetle beslenen hayvanlarda doku peroksidasyon kapasitesinin arttığı ve bu sonucun diğer çalışmalarla da¹⁷⁸ uyum gösterdiği bildirilmiştir¹⁶.

Aterojenik diyet, doku lipit peroksidasyonunda artış ve glutatyon sisteminin koruyucu antioksidan etkisinde azalışa neden olmaktadır. EPO'nun diyetle alımı, lipit peroksidasyonu azaltmıştır. Serum lipit profilindeki değişiklikler, EPO'nun hiperlipemiyi azalttığını göstermiş ve EPO'nun kullanımı ile aterojenik indekste kayda değer bir azalış bulunmuştur. Linoleik asit'in normal kolesterol düzeyi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını, fakat kolesterolün sentezini azalttığını ve seviye normalin altındaysa salımını stimüle ettiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır¹⁷⁹. Bu sonuçlar, De La Cruz ve ark.'nın normolipidemik tavşanlar ve aterojenik diyetle beslenen hayvanlardaki sonuçları ile uyumlu bulunmuştur^{16,179}. Artmış doku oksidatif stresi, hücre hasarına yol açmaktadır. Lipit peroksitleri, platelet tromboksan üretiminin artması ve vasküler prostasiklinin azalmasına neden olmaktadır. EPO'nun etkileriyle

ilgili olarak, n-3 ve n-6 doymamış yağ asitlerinin diyetle alımının, tavşan beyin dokusunun lipid peroksidasyonuna duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir¹⁸⁰. n-6 yağ asidi türevlerinin, beyindeki antioksidatif savunma mekanizmasında artışa neden olduğu belirtilmiştir (181). De La Cruz ve ark.'nın bu konudaki çalışmaları da bu hipotezi desteklemektedir; EPO'nun oksidatif stresi sadece lipid peroksidasyonunu azaltarak değil, aynı zamanda glutatyondan bağımsız antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirerek de azalttığını belirtmektedir¹⁶.

Kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada büyük artış olsa da, halen akut miyokard enfarktüsünden ölüm oranı yüksektir. Amerika'daki kardiyovasküler ölümlerin neredeyse yarısı akut miyokard enfarktüsünün ani ve beklenmeyen komplikasyonuna bağlıdır. Ani kardiyak ölüm insidansını azaltmada hedef ilaç tedavisine gereksinim duyulmaktadır. 1980'li yıllardan beri kardiyovasküler hastalıklardan korunmada n-3 PUFA'ların yararlarını gösteren pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda standart tedaviye n-3 PUFA eklenmesinin ani kardiyak ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir². Bu nedenle, önemli n-3 yağ asidi kaynağı olan balık yağı, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada etkili bulunmaktadır¹⁸². Önceden kardiyovasküler hastalığı olmayan kişiler arasında, ani ölüm oranlarının azalmasında kanda artan n-3 yağ asiti miktarının etkili olduğu belirtilmiştir¹⁸³. Yani, n-3 yağ asitlerinin diyetle alımı ile miyokard enfarktüsü ve öldürücü olmayan koroner hastalıklar arasında zıt bir ilişki bulunmaktadır¹⁸². Miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastaların % 10'unda n-3 PUFA'ların diyetle alımının, kardiyovasküler mortaliteye karşı korumada önemli ve kayda değer yarar sağladığı gösterilmiştir¹⁸⁴. Başka bir çalışmada ise, hiperkolesterolemili hastalarda statinlere ek olarak EPA kullanımının, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruduğu tespit edilmiştir¹⁸⁵. Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada, n-3 yağ asitlerinin serum lipid düzeyleri ve trigliseritler üzerindeki etkisinin, HDL-kolesterol

düzeşinin yükseltilmesi ile ilgili olduğu bildirilmiştir. 27 hasta üzerinde yapılan ve 3 ay statin, sonra 3 ay statin + n-3 PUFA alan hastalarda, trigliserit ve HDL kolesterol düzeylerinde kayda değer miktarda değişim gözlenmiştir¹⁸⁶. Ayrıca, başka hayvan çalışmaları da, n-3 PUFA'ların ateroskleroz üzerindeki negatif etkilerini desteklemektedir¹⁸⁷. Özellikle, EPA ve DHA ani kardiyak ölüm vakalarında herhangi bir yan etki göstermeksizin, kardiyovasküler hastaların ikincil korumasında semptomların iyileşmesini sağlamaktadır².

Son yıllarda akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaların tedavisinde koroner yoğun bakım ünitelerinin yapılandırılması, fibrinolitik ve primer anjioplastik terapilerin uygulanması ile semptomlarda iyileşme kaydedilmiştir. Statinler, β -blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve antiagregan ajanlar, akut miyokard enfarktüslü hastaların yaşam kalitesini arttırmakla birlikte, ölüm oranı halen yüksektir. Halen kardiyovasküler hastalıklardaki en önemli konu koroner arteriyel hastalıklardan primer korunmadır. n-3 PUFA'ların rolü de bu noktada ortaya çıkmaktadır. n-3 PUFA'ların kardioprotektif etkileri ile ilgili referanslar 1976 Eskimo popülasyonuna dayanmakta olup, statinler ilk bu yılda bulunmuştur². Balık yağı beslenme desteği olarak birçok randomize klinik deneyde denenmekte olup, bazı Avrupa ülkelerinde reçeteli olarak akut miyokard enfarktüs geçirmiş hastalarda kullanılmaktadır. Statinler ve değişen hayat stilinin yanında, n-3 PUFA'lar kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli rol oynamaktadır¹⁸⁸.

Akut miyokard enfarktüsü geçirmiş olan 55 hastada yapılan bir çalışmada, plateletlerdeki DHA ve EPA oranları ile kalp hızı değişimi (Heart Rate Variability: HRV) arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ortaya konmuştur. Düşük bir HRV, yüksek kardiyovasküler mortalite ve akut miyokard enfarktüslü hastalarda ani ölümler ile ilişki bulunmuştur¹⁸⁹. Bir

başka çalışmada ise, akut miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda n-3 alımı ile, fiziksel aktiviteden sonra kalp atımı oranının düştüğü ve HRV'nin arttığı gözlenmiştir¹⁹⁰. n-3 PUFA'ların antiaritmik etkileri, iyon kanalları üzerindeki rolleri, hücrelerin elektrik stabilizasyonu ve n-3 PUFA'ların fosfolipit biliyerlerle etkileşimi ile ilişkilidir. Ancak ilginç olarak fosfolipit membranlarının n-3 yağ asitleriyle zenginleştirilmesi ile herhangi bir antiaritmik etkiye rastlanmamıştır¹⁹¹.

n-3 yağ asitleri sodyum kanalının proteinlerine bağlanarak anti-aritmik ajanlara (Örn. mexiletin) benzer fonksiyon gösterirler. Antiaritmik bir ilaç olan mexiletin'in uzun süreli alımı, sodyum kanallarının reseptör sayısında artışa neden olurken, n-3 PUFA'ların herhangi bir negatif yan etkisi bulunmamıştır ve mexiletin'e oranla daha iyi bir güvenlik profili göstermişlerdir. Bu durum n-3 PUFA'ların, iskemik hücre membranının hiperpolarizasyonunu arttırmasına ve refraktif periyodu uzatmasına bağlıdır. Ayrıca kalsiyum kanal blokörlerine oranla n-3 PUFA'ların miyokardal kontraktilete üzerinde negatif etkisi bildirilmemiştir¹⁹².

2.3.2.4. Kanseri Üzerindeki Etkileri

Kolorektal kanser, endüstrisi gelişmiş Batı ülkelerinde kanser ölümlerinin en çok rastlanan tiplerinden birisidir. Erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden, bayanlarda göğüs kanserinden sonra en sık rastlanan kanser tipidir. Hollanda'da yıllık kanser insidansı 8600 yeni vakadır ve kolorektal kanser ölüm oranı toplam kanser ölümlerinin % 12'sini oluşturmaktadır. Kolon kanserinin gelişiminden genetik ve çevresel faktörler ile diyet başta olmak üzere birçok faktör sorumlu tutulmaktadır¹⁹. Kanseri gelişiminde diyetten etkilenen faktörlerin % 30'unu yağlar oluşturmaktadır. Yüksek yağ alımı ile artan kolorektal kanser oranı arasında ilişki gözlenmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan epidemiyolojik ve

deneysel çalışmalar, yağ alımının sadece miktarının değil, tipinin de kanser gelişimi açısından önemli olduğunu ortaya koymuştur^{193,194}.

Karsinogenezisin çoğunlukla *in vitro* olan biomarkırları hücre proliferasyonu ve apoptozistir. *In vitro* değişik hücre serilerinden alınan cevaplara göre, n-6 ve n-3 PUFA'lar arasında kolon kanser hücre serileri üzerinde belirgin bir fark bulunmamıştır. Çoğu alışmada, LA ve ALA'nın hücre proliferasyonu üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı, AA, EPA ve DHA gibi daha fazla ifte bağı olan PUFA'ların hücre proliferasyonunu azalttığı ve apoptozisi arttırdığı bildirilmiřtir¹⁹⁵.

Doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerine oranla PUFA'ların çeşitli neoplazm prosesleri üzerindeki etkileri değişiklik göstermektedir. Epidemiyolojik alışmalar, diyetle alınan n-3 PUFA'ların göğüs, kolorektal ve muhtemelen prostat kanserine karşı koruyucu etkilerinin olduğunu, n-6 PUFA'ların böyle bir etkisinin olmadığını gstermiřtir¹⁹⁶. n-6 yağ asiti olan GLA'nın göğüs kanserinde etkili olduğu, CLA'nın da antimutajenik ve antikarsinojenik etkilere sahip bulunduğu bildirilmiřtir²⁸. Bununla birlikte başka bir çalışmada, kolorektal karsinogeneziste n-6 ve n-3 serisi yağ asitlerinin *in vitro* kullanımı arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. n-6 serisi PUFA'ların hayvan modellerinde başlangıç sonrası fazda, tümör büyütücü etkileri gözlenmiştir. n-3 serisi PUFA'lar ise hayvan modellerinde hem başlangıç, hem de başlangıç sonrası fazlarda kolorektal karsinogenezise karşı koruyucu etki göstermiştir. Popülasyon esaslı insan çalışmalarında ise, n-3 ve n-6 PUFA'lar ile kolorektal karsinogenezis arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. İnsanlarda yapılan kısa dönemli biomarkır çalışmaları n-3 PUFA'larca zengin balık yağının kolorektal karsinogenezise karşı koruyucu özellik gösterebileceğini, n-6 PUFA alımının ise kolorektal karsinogenezise yakalanma riskini artırbileceğini gstermiřtir¹⁹.

Dommels ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada kolorektal karsinogenezis ile n-6 ve n-3 PUFA'ların diyetle alımı arasındaki ilişki *in vitro* kolon kültürleri, hayvan modelleri ve insanlarda kısa dönemli biomarkır çalışmaları ile araştırılmıştır¹⁹. Hayvan çalışmalarında, kolon kanseri gelişiminin belirlenmesi için biomarkır olarak aberrant crypt foci (ACF) kullanılmakla beraber, ACF'lerin kolon tümörleri için doğru birer biomarkır oldukları kesin değildir. Çünkü ACF insidansı ile tümör insidansı arasında pozitif korelasyon bulan araştırmacıların yanında¹⁹⁷, ACF sayısı ile kanser insidansı arasında herhangi bir korelasyon bulamayan araştırmacılar da vardır¹⁹⁸. Kolorektal kanserde diğer neoplazm formlarına göre, bu organın tumorigenezisinden sorumlu genetik mutasyonlarının doğası daha iyi tanımlanmıştır. Adenomatosis polyposis coli (APC) geninin mutasyonu ile fonksiyonun kaybı, kolorektal kanserin en erken fazlarında oluşmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, DHA'nın farelerin kimyasal olarak indüklenerek oluşturulan intestinal polipleri üzerindeki etkileri incelemiştir. DHA dişi farelerde tümör miktarını azaltırken, erkek farelerde azaltmamıştır. Bu etkinin DHA'nın APC geni üzerine etki ederek intestinal polipleri inhibe etme özelliğinden ileri geldiği düşünülmektedir¹⁹⁹. Petrik ve ark. tarafından yapılan çalışma da ise, diyetle alınan EPA'nın APC gen mutasyonu olan farelerde antitümörejenik aktivitesi olduğunu göstermiştir²⁰⁰.

n-3 ve n-6 PUFA'ların kolorektal kanser üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan diğer hayvan modeli çalışmalarından elde edilen sonuçlar şunlardır: Mısır yağının kolon tümörü arttırıcı etkisi başlangıç ve başlangıç sonrası aşamalarda belirgin bulunmuş, balık yağının ise inhibe edici etkisi tespit edilmiştir²⁰¹. Sadece yüksek miktarda EPA ve DHA içeren balık yağı değil, aynı zamanda ALA ve diğer n-3 yağ asitleri de kolorektal karsinogenezisi inhibe etme yeteneğine sahip bulunmuştur^{199,202}. Reddy ve Sugie tarafından yapılan bir çalışmada n-3 ve n-6 yağ asitlerinin değişen miktarlarının ilerlemiş fazda bulunan kolon

karsinogenezisi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışma ile kolon tümörlerinde maksimum inhibisyon sağlayan yağ asitlerinin optimum değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yüksek miktarda yağ alımı kolon tümörünü arttırmakla beraber kolon tümörünün artışında yeterli bir koşul değildir. Yağ içerisindeki n-3 ve n-6 yağ asiti oranlarının kolon kanserinde önemli rol oynadığı, n-3/n-6 oranı artırılırsa, kolon tümörü sıklığının düştüğü gösterilmiştir²⁰³.

Hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada, kolon karsinogenezisi ile değişik tipteki diyet yağları arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Başlangıç ve başlangıç sonrası fazlarda, diyetle alınan balık yağının arttırılması, kolon tümörünün oluşumunu engellemektedir. Bu etki balık yağının ornitin dekarboksilaz aktivitesi, kolonik sekonder asitleri ve/veya prostaglandin sentezi üzerinde olan etkisi ile açıklanabilmektedir¹⁹. Yapılan başka bir çalışmada ise, balık yağının kolon karsinogenezisine karşı DNA oluşumunu ve DNA onarımını arttırması yoluyla koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkinin, karsinojen aktivitelerle ilişkili enzimlerin biotransformasyonunun değiştirilmesine (oksidatif, konjugatif, ksenobiyotik metabolizma enzimlerinin miktar ve aktivitelerinin yükseltilmesine) bağlı olabileceği belirtilmiştir²⁰⁴.

Araşidonik asit yolağı linoleik asit'le başlayan eikozanoitlerle sonlanan biyokimyasal olaylar serisidir. Bu yolaktaki prostaglandin zinciri 4 yolla düzenlenmekte olup bu yollar; 1. Δ -6 desatüraz enziminin aktiviteleri, 2. sitozolik fosfolipaz A₂ (cPLA₂), 3. COX, 4. araşidonik asit'in doku düzeyindeki değişimidir. Δ -6 desatüraz linoleik asit'ten araşidonik asit'e biyosentez kademesinde kısıtlayıcı basamaktır. Bu enzimin inaktivasyonu dokulardaki PG düzeyini etkilemektedir²⁰⁰. cPLA₂ araşidonik asit'in membrandan salımını katalize eder. Araşidonik asit daha sonra

prostaglandin ve tromboksanların üretimi için COX tarafından okside edilir. Araşidonik asit'in kolorektal kanser üzerindeki etkileri ile ilgili veriler epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. NSAİ'lerin kullanımı nedeniyle COX aktivitesinin inhibe olması, kolorektal kanserle ilişkili ölümlerle ters orantılı bulunmuştur²⁰⁵. NSAİ'lerin koruyucu aktivitesi hakkında, APC geninde hasar olan farelerde yapılan bir çok deneysel çalışma, NSAİ'lerce COX-1 ve COX-2 yolaklarının inhibisyonunun, tümör sıklığını % 90'ın üzerinde azalttığını göstermiştir. Buradan çıkan sonuç, COX aktivitesinin inhibisyonu yoluyla araşidonik asit'ten türeyen prostaglandinlerin azalarak tümör gelişimini inhibe etmesi ve tümörün gerilemesini sağlaması şeklinde açıklanmaktadır²⁰⁶. n-3 PUFA'lar NSAİ ilaçlara benzer şekilde Δ -6 desatüraz enzimi ve COX aktivitelerini inhibe etmekte, böylece fosfolipit havuzunu EPA ile zenginleştirerek doku araşidonik asit bileşimini azaltmaktadır. Sonuçta da araşidonik asit'ten eikozanoit üretimini azaltmakta^{202,207,208} ve EPA bu şekilde antitümörojenik etki göstermektedir. Yani, yüksek miktardaki balık yağı diyetinde bulunan n-3 PUFA'lar COX-2 ve araşidonik asit metabolitlerinin düzeylerini inhibe etmektedir²⁰⁸.

Diyetle alınan PUFA'lar ve kolorektal neoplazm arasındaki ilişkinin incelendiği diğer bir çalışmada ise, APC geninde mutasyon olan farelerde PUFA'nın intestinal alanda karsinogenezisi nasıl değiştirdiği araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, araşidonatın PGE₂'ye dönüşümünün, apoptozisin değiştirilmesi, hücrel proliferasyon ve tümör gelişimine kayda değer oranda katkıda bulunduğu belirtilmiştir²⁰. n-3 PUFA'ların APC geninde mutasyon olan farelerdeki etkinliğinin anlaşılabilmesi için ALA, SDA, EPA ve DHA gibi n-3 PUFA yağ asitleri denenmiştir. İntestinal tümörler üzerine en fazla antitümörojenik aktivite gösteren yağ asitleri EPA ve SDA olarak belirlenmiş ve etkilerinin tamamıyla araşidonik asit metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğu belirtilmiştir. SDA, ALA'nın Δ -6 desatüraz metabolitidir ve pro-EPA olduğu düşünülmektedir. Diyetle alınan DHA'nın antitümörojenik aktivitesi tam olarak bilinmemekle beraber,

etkinin doğrudan DHA'dan mı yoksa EPA'ya geri dönüşünden mi kaynaklandığı tespit edilememiştir. Bazı çalışmalar ise, SDA ve EPA'nın antitümorejenik aktivitelerinin bu iki yağ asidinin DHA'ya dönüşümünden bağımsız olmadığını ve etkinlik için dört bağıya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. ALA ise, doku araşidonik asit ve PGE₂ seviyelerini azaltmasına rağmen, herhangi bir antitümorejenik etki göstermemektedir²⁰⁹.

EPA'nın antitümorejenik aktivitesinin incelenebilmesi için ise, APC geninde mutasyon olan farelerde EPA, araşidonik asite eşit ve eşit olmayan miktarlarda alınmış ve araşidonik asit inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Doku araşidonik asit ve prostaglandin seviyesinin diyetle alınan araşidonik asit ile arttığı gözlenmiş ve bu durumun EPA'nın etkilerini azalttığı belirtilmiştir. APC geninde mutasyon olan fareler, AA ve EPA'nın eşit miktarları ile beslendiğinde, sadece AA ile beslenenlerde tümörler gelişmiş, doku araşidonik asit ve buna bağlı olarak eikozanoit oranları da artmıştır. Diyetle verilen EPA, diyetle AA'nın olması halinde AA metabolitlerinin oluşmasını inhibe edememektedir. Diyetle alınan AA, EPA'nın antitümorejenik aktivitesini ortadan kaldırmakta ki bu durum EPA'nın kolorektal karsinogenezis üzerindeki etkinliğinin, AA'nın oluşumunu sağlayan linoleik asit metabolizmasının inhibisyonu ile olduğunu göstermektedir²⁰⁰.

Konjuge linolenik asitler ile insanda yapılan bir çalışmada, *Calendula officinalis* (Asteraceae) bitkisinden elde edilen kalendik asit monositik lösemide etki göstermezken, katalpik asit, punisik asit ve α -eleostearik asit etkili bulunmuştur²¹⁰. CLN'nin insan kolon kanserinin gelişimi üzerine sitotoksik etkisi incelenmiş ve apoptotik yolağı aktive ederek doza bağımlı inhibisyon gösterdiği sonucuna varılmıştır²¹. Diğer bir çalışmada ise, *trans* konjuge çifte bağı taşıyan β -eleostearik asit ve β -

kalendik asit'in *cis* konfigürasyonu taşıyan α -eleostearik asit ve α -kalendik asit'ten daha güçlü kolon kanser hücresi gelişimi inhibisyonu ve DNA fragmentasyonu yaptığı tespit edilmiştir²¹¹. DNA fragmentasyonu, apoptozis indüklenmesinin bir belirtici olup, aynı zamanda CLN izomerlerinin mekanizmasını da açıklamaktadır²¹. Kolon kanser hücreleri üzerinde yüksek derecede inhibitör etki ve apoptotik etki, *cis* izomerlere oranla, *trans* izomerlerinde daha belirgin bulunmuştur²¹².

Bir başka çalışmada ise, CLN'nin antikarsinojenik etkisi CLA ile karşılaştırılmıştır. % 60 oranında α -eleostearik asit içeren destek, CLA'ya göre daha yüksek oranda kanser hücresi gelişimi inhibisyonu ve apoptozis indüksiyonu yapmıştır. Bu çalışma CLN'nin kolon kanseri hücreleri üzerindeki inhibitör etkisinin peroksizom proliferatör aktive edici reseptörün (PPAR- γ) düzenlenmesine bağlı olduğunu göstermiştir²¹³. PPAR- γ kanserden korunmada hedef molekül olarak kabul edilmektedir. CLA'nın kanser geciktirici aktivitesinin PPAR- γ 'yı aktive edici etkisinden meydana geldiğini belirten araştırmalar da mevcuttur. PPAR- γ kolon, göğüs ve prostat kanserlerinde baskılanmakta olup, PPAR- γ 'nın aktivasyonu ile göğüs ve kolon kanserlerinde kanser hücresi gelişimi sonlanmakta ve apoptozis artmaktadır²¹⁴.

CLN'nin bir kolon kanseri prekürsörü olan kolonik ACF sıklığını azaltıcı etkisi de bulunduğunu gösteren çalışma, aynı zamanda farelerde CLN desteğinin normal gelişmeye katkı sağlayarak, karaciğer yağlanması gibi herhangi bir yan etkiye yol açmadığını ortaya koymuştur²¹⁵. Yine farelerde yapılan bir diğer hayvan çalışması, *Catalpa ovata* tohum yağı (Bignoniaceae) bulunan katalpik asit'in ACF oluşumunu azalttığını göstermiştir²¹⁶. *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) tohum yağı ve *Punica granatum* (Punicaceae) tohum

yağının lezyonsuz kolonik mukozada PPAR-γ'nın ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır²¹⁷.

2.3.2.5. Diyabet Üzerindeki Etkileri

İnsülin direnci, vücudun insülinin faaliyetine karşı cevap oluşturmadaki yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Bu durum kan glukoz konsantrasyonunda artışa, bu artış da pankreatik β hücrelerde insülin üretiminin indüklenmesine neden olmaktadır. İnsülinin belirli bir düzeye ulaşmasının ardından, β hücreleri kanda devam eden glukoz seviyesi artışına, insülin reseptör sayısındaki azalış nedeniyle cevap veremez hale gelir. İnsülin direncinin, Tip 2 diyabet gelişiminde temel etken olduğu düşünülmektedir. İnsülinin metabolik yollarda yer alması ile, vücudun glukoz kullanımını artar, lipogenezisi azalır ve yağ asiti oksidasyonu artarak karaciğerden trigliserit çıkışı azalır¹⁵.

Yapılan çalışmalar, diyetle alınan yağın insülin aktivitesi üzerine etkisini, lipit modifikasyonu üzerinden, membran stabilitesi ve akıcılığına etki ederek gösterdiğini bildirmiştir²¹⁸. Birçok hayvan çalışması ve klinik deneyler, doymuş yağ alımının insülin duyarlılığını kötüleştirdiğini göstermiştir²¹⁹. n-3 serisi PUFA'ların ise insülin faaliyetini düzelttiği belirtilmiştir¹⁵. MUFA'nın insülin duyarlılığı üzerinde yararlı ya da doymuş yağlara göre daha az zararlı etkilerinin olduğu düşünülmektedir²²⁰. Anne sütüyle beslenen bebeklerin iskelet kaslarında uzun zincirli PUFA oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Uzun zincirli PUFA'ların yetişkinlerde insülin direncine karşı koruyucu etkisi bilindiğinden, bebeklerin anne sütüyle beslenmesi tavsiye edilmektedir²²¹. Ayrıca, çocuklarda obezitedeki artışın glukoz intoleransındaki artışla, bunun da insülin intoleransı ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Çocuklarda tip 2 diyabetin tip 1'e oranla daha yaygın olduğu düşünülecek olursa, çocuklardaki insülin direnci ve obezite

oranındaki artış üzerine doymuş yağ asiti alımının artışı, fiziksel aktivitenin azalışı ve diğer çevresel faktörlerin etkisinin olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Düşük yağ ve yüksek karbohidratlı diyet alımının plazma glukoz, insülin, trigliserit ve plazma HDL-kolesterol düzeylerini kötüleştirebileceği²²², MUFA'ca zengin diyetlerin kan lipid ve glukoz hemostazını iyileştirebileceği^{223,224} ve tip 2 diyabetli hastalara MUFA'ca zengin diyetin tavsiye edildiği bildirilmiştir²²⁵. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, diyetin n-3 PUFA içermesi halinde insülin direncinin düzelebileceği veya diyabete karşı koruyucu özellik gözlenebileceği gösterilmiştir²²⁶. Fakat, bu yağ asitlerinin diyetle alımının Tip 2 diyabet ve insülin dirençli hastalarda glisemik kontrol ve insülin duyarlılığında herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır²²⁷.

Mustad ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tip 2 diyabetli ve insülin dirençli farelerde MUFA, ALA, EPA ve DHA'nın glisemik kontrol ve vasküler sağlıkla alakalı diğer parametrelerle olan ilişkisi incelenmiştir. İnsülin dirençli farelerde, EPA ve/veya DHA ile beslenmenin trigliserit ve serbest yağ asitlerini önemli miktarda azalttığı, ancak insülin duyarlılığı ve plazma glukozunda herhangi bir değişimin gözlenmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte ALA ile beslenen farelerde, insülin duyarlılığında diğer gruplara göre önemli miktarda iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmadan sonuç olarak, uzun zamanlı n-3 PUFA alımının insülin dirençli ve tip 2 diyabetli farelerde kan lipid düzeylerini ve vasküler fonksiyonları düzelttiği, ancak sadece MUFA ve ALA'nın insülin duyarlılığı ve glisemik cevapları iyileştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, EPA ve DHA'ca zengin diyetlerin, membran yağ asitlerinin doymamışlığını arttırdığı ve karaciğer trigliseritlerini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin, artmış glisemik cevapla ilişkili olabileceği, artmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olamayacağı bildirilmiştir²². Yapılan diğer çalışmalar, MUFA'ca zengin diyetlerin düşük

yağ oranı olan diyetlere oranla glisemik kontrolü arttırdığı hipotezini desteklemektedir^{223,224}.

Balık yağı alımının insanda glukoz intoleransı gelişimini geciktirdiği bilinmektedir. Stene ve Joner tarafından Norveç'te ülke çapında yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, yaşamının ilk yılında alınan balık yağı ile düşük tip 1 diyabet riski gözlemlendiği belirtilmiş olup, bu etkinin uzun zincirli n-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür²²⁸. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda balık yağının glisemik kontrol üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların birbiri ile çelişen sonuçları bulunmaktadır²³. Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan eski tarihli çalışmalarda, balık yağının glisemik kontrolü kötüleştirdiği sonucuna ulaşılrken²²⁹, balık yağı kullanımının glisemik kontrol üzerinde etkisiz ya da iyileştirici etkisinin olduğu sonucuna ulaşılan çalışmalar da mevcuttur²³⁰. Balık yağının glisemik kontrol, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalardaki lipit parametreleri üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan 26 değişik deneye ait bir meta analiz sonucuna göre²³;

1)Plazma trigliserit konsantrasyonunda azalma, LDL-kolesterol değerinde küçük ama kayda değer bir artış saptanmış olup, tip 2 diyabette tüm sonuçlar daha açıktır. Total kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyinde ise değişim gözlenmemiştir.

2)Diyabetik hastalarda oluşan HbA_{1c} değerinde kayda değer bir değişiklik gözlenmemiştir.

3)Tip 2 diyabetli hastalarda açlık kan şekerinin sınırdan önemli miktarda arttığı ve tip 1 diyabetli hastalarda ise önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir.

4)EPA'nın HbA_{1c} ve trigliseritler üzerinde, DHA'nın ise açlık kan şekeri, HbA_{1c} ve trigliserit düzeyleri üzerindeki doz cevap etkisi ancak tip 2 diyabetli hastalarda gözlenmiştir²³.

Skurnick-Minot ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 2 ay boyunca 1.8 g n-3 PUFA içeren balık yağı kapsüllerin tip 2 diyabetli (insülin dirençli) hastalarda kullanımı ile tüm vücut yağlanmasında ve yağ boyutunda azalış saptandığı belirtilmiştir²³¹. Yapılan 7 yıllık, prospektif, popülasyon temelli, çok merkezli bir çalışmada ise, diyabetik hastalarda normoalbuminüri ve nefropati gerilemesinin yükselen PUFA ve azalan doymuş yağ alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²³².

2.3.2.6. Obezite Üzerindeki Etkileri

Obezite, enerji girişi ile harcanması arasındaki dengesizlikten kaynaklanan aşırı miktardaki yağ fazlalığı olarak tanımlanmakta olup, WHO'nun raporuna göre bir milyardan fazla insan olması gereken kilodan daha fazla kiloya sahip ve bunlardan 300 milyonu obezdir. Obezite abdominal yağın birikimi olarak da tanımlanabilmekte olup, bu durum hipertansiyon, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerindendir²³³. Bazı çalışmalarda, n-6 PUFA alımının artırılması yanında, doymuş yağ asiti alımının azaltılmasının obezite üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir¹⁵.

İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda, yağ asiti mobilizasyonunun zincir uzunluğu ile ters, ancak doymamışlık ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir²³⁴. Doymamışlığın yağ asiti oksidasyonu üzerinde önemli bir etkisinin bulunduğu, MUFA'nın ve PUFA'nın doymuş yağ asitlerinden daha iyi oksitlendiği gösterilmiştir²³⁵. Yağların oksitlenme derecesi, aynı zamanda ağırlığın artması veya azalması ile de orantılı olarak bulunmuştur. Genellikle doymuş yağlar kilo artışı, doymamış yağlar ise kilo azalışı ile ilişkilendirilmekte olduğundan, doymamış yağ asiti alımının obezite üzerinde olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir¹⁵.

2.3.2.7. Ülser Üzerindeki Etkileri

EPO'nun atopik ekzema, sklerozis, diabetik nöropati, premenstrual sendrom, mastalji ve kanserde kullanımının olduğu bildirilmiştir²⁴. PUFA'lar bir dizi reaksiyonla metabolize olmasıyla oluşan prostaglandin ve lökotrienler, mide-barsak mukozasının koruyucu ve inflamatuvar işlemlerinde görev yaparlar⁹. n-6 esansiyel yağ asitlerinden üretilen eikozanoitlerin gastrik mukoza üzerinde potansiyel rolleri olduğu ve gastrik mukozayı etanol ve hipotermi kısıtlamalı stres ile oluşturulan gastrik erozyonlara karşı korudukları çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir^{236,237}.

Shabanah tarafından yapılan çalışmada, EPO'nun gastrik mukoza hasarına karşı koruyucu kabiliyeti pilor ligasyonu, NSAİ ilaç alımı, hipotermi kısıtlamalı stres ve nekroz ajanları ile oluşturulan gastrik mukoza hasarlı modellerde araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, EPO'nun 5 ve 10 ml/kg dozunda alımının pilor ligasyonu, NSAİ ilaçlar ve hipotermik kısıtlamalı stres ile oluşturulan gastrik mukoza hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir. 10 ml/kg dozunda oral olarak alınan EPO'nun, gastrik sekresyonun hacmini, serbest asidini ve toplam asit çıkışını önemli miktarda azalttığı çalışmanın sonuçları arasındadır. Ayrıca, EPO'nun bu çalışmada kullanılan tüm nekroz ajanlarına karşı sitoprotektif etki gösterdiği, tüm bu etkileriyle hem antisekretuar hem de antiülserojenik etkisinin olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, NSAİ ilaçlarca indüklenen ülserde EPO'nun doza bağımlı olarak gastrik ülserasyonda azalma yaptığı ve özellikle 10 ml/kg dozda alımının, gastrik ülserasyonu önemli miktarda azalttığı, HCl ve etanolla indüklenen ülserlerde doza bağımlı olmak kaydıyla antiülserojenik etki sağladığı gösterilmiştir²⁴.

EPO'dan elde edilen linoleik asit ve γ -linolenik asit ile yapılan birçok çalışma da, EPO'nun insan ve deneysel hayvan modellerinde gastrik hasarı azalttığı hipotezini desteklemektedir^{236,237}.

2.3.2.8. Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Epilepsi tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize, kronik bir santral sinir sistemi hastalığı olup, epilepsili hastaların üçte biri mevcut ilaçlarla nöbetlerin üstesinden gelememekte ve ilaçların birçok yan etkisiyle karşı karşıya kalmaktadır. EPA ve DHA nöronal membran fosfolipitlerinin elementleri olup, nöron iletiminde rol almaktadırlar. Bazı klinik çalışmalar, n-3 PUFA'ların iskemik hasara karşı nöroprotektif etkilerinin olabileceğini göstermiştir²³⁸. Epilepsinin elektriksel stimülasyon ve kimyasal konvülsiyon modellerinde, yağ asitlerinin nöbet eşiğini yükselttiği gözlenmiştir²³⁹. Az sayıda hastadan oluşan bir klinik çalışma, n-3 ve n-6 yağ asitleri karışımının inatçı epilepside nöbetsiz etkiye sebep olduğunu gösterirken²⁴⁰, EPA ve DHA karışımı ile yapılan bir başka klinik çalışma bu karışımın inatçı epilepsideki nöbetler üzerinde geçici bir etkisinin olduğunu göstermiştir²⁴¹. Yağ asitlerinden beklenen antiepileptik etkinin muhtemel mekanizmasının, nöronal membran stabilizasyonu, oksidatif hasar, inflamasyonun azaltılması ve iskemik hasara karşı korumayı kapsadığı belirtilmiştir²³⁸.

PUFA'ların epilepsi nöbetlerini azalttığını gösteren hayvanlar üzerinde yapılmış birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu konuda insanlar üzerinde yapılmış olan çalışma sonuçları tutarsızdır. Yapılan bir klinik araştırmada, EPA+DHA'dan oluşan bir PUFA desteğinin inatçı fokal veya jeneralize tip epilepsideki etkinliği araştırılmıştır. Kontrollü olmayan epilepsili yetişkinler, toplamda 12 hafta boyunca mineral yağ plasebosu veya PUFA (EPA+DHA) ile beslenmiştir. 21 vakadan, plasebo alan 2

vakada nöbet sıklığında yarı yarıya bir azalış gözlenmişken, PUFA alanların hiçbirinde nöbet sıklığında azalış tespit edilmemiştir. Hatta nöbet sıklığı, PUFA ile % 6 artmış, plasebo ile % 12 azalmıştır. Bu çalışmada, PUFA'ların inatçı fokal veya jeneralize tip epilepside antiepileptik olduğuna dair herhangi bir sonuç elde edememiştir²⁵. Bu çalışma ile uyumlu sonuçlar içermeyen araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalarda, araşidonik asit'in antiepileptik etkisinin olabileceği²⁴¹, DHA'nın tek başına kullanımının hayvan modellerinde nöbetleri inhibe ettiği²⁴², nöronları apoptozise karşı koruduğu²⁴³ gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da uzun zincirli n-3 PUFA'ların epilepsi nöbet süresi ve sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle gelecek çalışmalarda daha yüksek dozda PUFA kullanılması ve değişik EPA:DHA oranları denenmesi tavsiye edilmektedir²⁵.

İnsanlarda en sık rastlanılan epilepsi türü, temporal lob epilepsisidir. Deneysel pilokarpin modelinde de görülen temporal lob epilepsisi, değişik limbik bölgelerdeki akut hücre ölümü, gliyoz ve hipokampal oluşumu da içeren granül aksonlarının yer değiştirmesi ile karakterizedir. Temporal lob epilepsisindeki kronik nöbet gelişiminde, nöronal kayıpla indüklenen hipokampal oluşum gözlenir. Yapılan bir çalışmada, n-3 PUFA'ların epilepsili farelerde hipokampal oluşum üzerindeki etkisi incelenmiş olup, çalışma sonucunda n-3 PUFA'ların epilepsili tavşanlarda hipokampal oluşuma bağlı status epileptikusa karşı koruyucu özellik gösterdiği belirtilmiştir²⁶.

Yapılan çalışmalar sonucu depresyonun tekrarlayıcı bir hastalık olarak bilinmediği, insanların üçte birinin yaşamı boyunca en az bir kere depresif episod yaşadığı belirtilmiştir. Depresyonla n-3 PUFA'lar arasında ilişki kurmayı hedefleyen birçok çalışmada, özellikle uzun zincirli n-3 PUFA'ların mental hastalıklar ve psikolojik hastalıklardaki olası etkileri araştırılmıştır. Bazı klinik çalışmaların sonucunda, depresif hastalarda

kanda düşük düzeyde yağ asidi (EPA ve DHA) seviyesi gözlenmiştir^{159,244}. Kandaki yağ asidi seviyesinin düşüklüğünün, episod sıklığı ile ilişkili olduğu²⁴⁵ ve bu hipotezden yola çıkarak uzun zincirli n-3 PUFA'ların özellikle EPA'nın depresyonda adjuvan tedavi olarak etkili olabileceği gösterilmiştir¹⁵⁹. Bir başka çalışma ise, sadece çocuklarda EPA ve DHA karışımının etkili olabileceğini bildirmektedir. Düşük n-3 PUFA alımının, sıklıkla ama her zaman değil, yüksek risk depresyon veya depresyon sendromuna neden olabileceğini gösteren çalışmalar da bahsi geçen hipotezi desteklemektedir²⁴⁶.

Astorg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada depresif episodların diyetle balık, deniz ürünleri veya uzun zincirli n-3 PUFA alımından etkilenip etkilenmediği incelenmiştir. Yapılan çalışmada 8 yıl boyunca antidepresan tedavisi altında olan kişilerde diyet alışkanlığı ve episod miktarı arasındaki ilişki test edilmiştir. Diyetle uzun zincirli yağ asidi alımının depresif episod ve tekrarlayıcı episod riskini önemli miktarda azalttığı, fakat tekli depresif episodları azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Bu etkinin kanıtlanmış bir açıklaması olmamakla birlikte, genetik, cinsiyet, yaş, diyet, kullanılan ilaçlar ve sosyal çevreye bağlı olabileceğinin düşünüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca, uzun zincirli n-3 PUFA alımının azaltılmasının, depresyon ve intihara teşebbüs riskini arttırdığı belirtilmiştir²⁷.

2.3.2.9. Antiviral ve Antimikrobiyal Aktiviteleri

n-6 serisi yağ asiti olan GLA'nın PGE₁'in prekürsörü olması nedeniyle, direkt ve direkt olmayan antiviral aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir²⁴⁷.

Sorghum bicolor'un tohum yağlarında tespit edilen 2 yeni doymuş yağ asiti, oktanedioik asit (suberik asit, 8:0) ve nonanedioik asit (azelaik asit, 9:0)'tir. Azelaik asit'in, antimikrobiyal etki gösterdiği ve foliküllerdeki bakteri büyümesini azalttığı²⁴⁸, keratolitik ve komedolitik özellik gösterdiği ve foliküllerdeki deri hücrelerinin büyümesindeki bozuklukları normale dönüştürdüğü gösterilmiştir²⁴⁹.

Diğer bir antibiyotik benzeri aktiviteye ALA'da rastlanmış olup, bu yağ asitinin *Staphylococcus aerius* üzerine bakterisid etki gösterdiği bildirilmiştir²⁵⁰.

2.3.2.10. Karaciğer Üzerindeki Etkileri

Karaciğerdeki yağlanmaya Batı ülkelerinde sık rastlanmaktadır. Hepatektomiye alınan hastaların % 50'sinde, karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların % 25'inde hepatik steatozise rastlanmaktadır. Steatotik karaciğerin transplantasyonu, yüksek riskte primer disfonksiyon veya fonksiyonsuzlukla ilişkili bulunmuştur³³. Hepatik steatozisli bir hayvan modelinde yapılan çalışmada, EPA alımının karaciğerdeki kan akışını, TXA₂ sentezini azaltarak ve kırmızı kan hücrelerinin deformasyonunu arttırarak arttırdığı bildirilmiştir²⁵¹. n-3 PUFA'ların hepatik lipogeneziste negatif düzenleyici etkisi bulunduğu bazı araştırmacılarca ortaya konmuştur²⁵². Farelerde, n-3 PUFA'ların karaciğer inflamasyonunu hafiflettiği ve steatotik karaciğerdeki yağ bileşimini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. n-3 PUFA'larla ön tedavinin, iskemi ve reperfüzyonla devam eden mikrosirküler dolaşım bozukluğunu azalttığı ve makrosteatik fare karaciğerinde hepatoselüler hasara karşı koruduğu gösterilmiştir. Benzer bir koruma, yağlı olmayan fare karaciğerlerinde eikozanoit düzeylerini değiştiren farmakolojik ajanlarla ön tedavi ile de sağlanabilmektedir³³.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyal

Deneysel çalışmalarımızda bitkisel materyal olarak kullanılan *Nonea stenosolen* Boiss. & Bal. doğal olarak yetiştiği üç farklı bölgeden meyveli evrelerinde toplanmıştır. Toplanan bitkiler teşhis edildikten sonra, gölgede kurutulmuştur. Tohumlar bitki materyalinden ayrıldıktan sonra çalışılacağı zaman toz edilerek kullanılmıştır.

Materyallerden hazırlanan herbaryum örnekleri, Hacettepe Üniversitesi Herbaryumu'nda (HUB) muhafaza edilmektedir.

Türlerin toplandıkları lokaliteler* ve çalışma sırasında verilen kodlar şöyledir:

Nonea stenosolen Boiss. & Bal. (**NS-I**)

B5 Nevşehir: Nevşehir'den Ortaköy'e doğru, üzüm bağları arası, volkanik alanlar, 1247 m, 36660710 E 4276235 N, 19.5.2006 (ADK 2716, HUB)

Nonea stenosolen Boiss. & Bal. (**NS-II**)

B4 Kırıkkale: Büyükyazlı, yukarı alanlar, *Acantholimon* türleri arasında, step, 960 m, 36578790 E 4423793 N, 19.5.2006 (ADK 2708, HUB)

Nonea stenosolen Boiss. & Bal. (**NS-III**)

C6 Kahramanmaraş: Göksun, Ericek, Karnıyarık, çayırılık alanlar, 1514 m, 37313050 E 4215440 N, 22.05.2006. (ADK 2786, HUB)

*Tez çalışmalarında kullanılan bitkisel materyallerin toplanmasında ve teşhisindeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Şinasi YILDIRIMLI ve Arş. Gör. Aslı KOCA DOĞRU'ya teşekkürlerimizi sunarız.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Sabit Yağ Elde Edilmesi ve Miktar Tayini

Nonea stenosolen tohumları tam olarak tartılmış, havanda iyice ezilip ince toz haline getirilmiştir. Susuz sodyum sülfat ilave edilerek Soxhlet cihazının kartuşuna aktarılmıştır. Kartuş bir miktar pamuk tampon ile kapatıldıktan sonra Soxhlet cihazına (Resim 4) yerleştirilmiştir. 250 ml hacimli balona, balonun yarısından biraz fazla *n*-hekzan konulduktan sonra, mantolu ısıtıcı üzerinde 6 saat boyunca tüketilmiştir. Tüketme sonunda balonun içindeki *n*-hekzanlı ekstre darası alınmış bir rotavapor balonuna aktarılmış ve evaporatörde alçak basınç altında distillenerek çözücüsü uzaklaştırılmıştır. Distilasyon işlemi sonunda balonda kalan bakiye (yağlı kısım) tam olarak tartılmış ve balonun ağırlığındaki artıştan sabit yağ miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Yağ} = \frac{a - b}{A} \times 100$$

a: Yağ içeren balonun ağırlığı

b: Balonun boş ağırlığı

A: Numune miktarı



Resim 4: Laboratuvar tipi Soxhlet apareyi

3.2.2. Yağ Asitlerinin Metilasyonu

Yağ asiti metil esterleri Association of Official Analytical Chemists (AOAC) tarafından belirtilen yöntemle göre, boron triflorür (BF_3) kullanılarak hazırlanmıştır²⁵³.

Bu amaçla, 1 ml tohum yağı taze hazırlanmış 1 ml 0.5 N metanollü NaOH solüsyonu ile 100 °C'de 6 dk süreyle sabunlaştırılmıştır. Ardından örnek soğutulularak, 1 ml BF_3 metanol kompleksi (% 20, Merck Co., USA) ilave edilmiş ve solüsyon 6 dk boyunca kaynar su banyosunda ısıtılmıştır. Solüsyonun soğutulmasının ardından, doymuş NaCl çözeltisi ile balon jode 10 ml'ye tamamlanmıştır. Ardından karışım 30 dakika boyunca, solüsyonun yüzeyinde yağlı kısmın toplanması amacıyla bekletilmiş ve metil esteri haline dönmüş olan yağ asitleri *n*-hekzanda çözülerek, organik faz pastör pipetiyle ayrılmıştır. Organik fazdaki *n*-hekzan azot gazı varlığında uçurulmuştur. Yağ asitlerinin metil esterleri CH_2Cl_2 'de çözülerek GC-MS aparatına enjekte edilmiştir.

3.2.3. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS) ile Yağ Asitlerinin Analizi

Numunelerden hazırlanan yağ asiti metil esterleri GC-MS ile aşağıda belirtilen koşullarda* incelenmiştir.

Cihaz	: Trace 2000 GC serisi gaz kromatograf ve Thermo mass spektrometre
Kolon	: SGE BPx70 kolon (60 m x 0.25mm, 0.25 µm)
Kolon Sıcaklığı	: 100 °C'de 5 dk tutulduktan sonra, sıcaklık 4 °C/dk artırılarak 240 °C'ye çıkarılmış ve 240 °C'de 5 dk tutulmuştur.
Enjektör Sıcaklığı	: 250 °C
Dedektör Sıcaklığı	: 240 °C
Taşıyıcı Gaz	: Helyum
Akış Hızı	: 1mL/dk
Enjeksiyon Hacmi	: 0.5 µL
Split oranı	: 1/30
Analiz Süresi	: 50 dk
MS tarama aralığı (m/z)	: 50 - 650 atomic mass unit (amu)
Elektron impakt iyonizasyonu	: 70 eV

*GC-MS analizlerinin TÜBİTAK, UME, Kimya Grubu, Gebze, Kocaeli imkanlarından faydalanarak yapılmasına olanak sağlayan Dr. Ahmet Ceyhan Gören'e teşekkürlerimizi sunarız.

4. BULGULAR

4.1. Sabit Yağ Miktarları

Nonea stenosolen tohumlarından 0.5 g tartılarak, sürekli ekstraksiyon yöntemi ile Soxhlet apareyinde *n*-hekzan ile tüketme yapılmıştır. Her numune 3 kez çalışılmış, yağ miktarının yüzde ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanarak, yağ verimi (a/a) olarak Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Numunelerin % yağ verimleri

Numune	% verim $\pm$ standart sapma (a/a)
NS-I	16.20 $\pm$ 1.18
NS-II	21.12 $\pm$ 1.04
NS-III	8.69 $\pm$ 1.20

4.2. Tohum Yağlarının GC-MS ile Yağ Asidi Analiz Sonuçları

Tohum yağlarının GC-MS analizi sonucunda, ayrılan pikler “NIST, Wiley GC-MS library ve TÜBİTAK-UME library” kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca GC kromatogramları, “Supelco™ 37 components FAME mixture (Catalog no: 47885-U)” kromatogramı ile de karşılaştırılmıştır. Ayrılan yağ asitlerinin relatif % miktarları total iyon kromatogramlarından kompüterize integrator ile hesaplanmıştır.

Üç farklı lokaliteden toplanan örneklerle ait kromatogramlar Şekil 12-14’de gösterilmiştir. Numunelerde GC-MS analizi sonucunda saptanan yağ asitleri ve bunların relatif % miktarları Tablo 5’de verilmiştir.

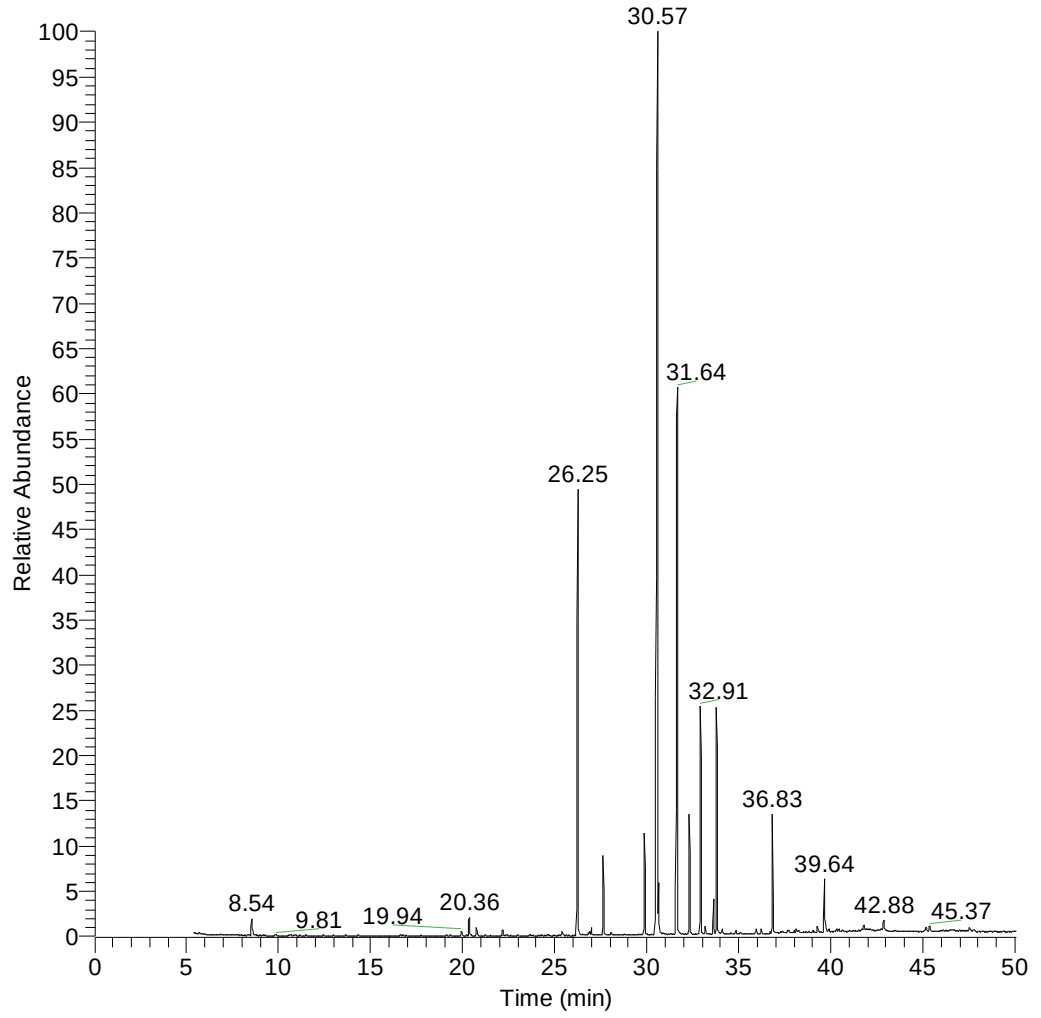
Tablo 5: *Nonea stenosolen* tohum yağlarının yağ asiti bileşimleri (%)*

RT (dk)	Yağ Asitleri	NS-I	NS-II	NS-III
8.54	Oktanoik asit (8:0) (Kaprilik asit)	0.6	0.5	0.1
19.13	Tridekanoik asit (13:0)	-	-	0.1
22.07	Tetradekanoik asit (14:0) (Miristik asit)	0.1	0.1	0.2
26.10	Hekzadekanoik asit (16:0) (Palmitik asit)	6.9	6.7	11.2
26.23	9-Hekzadesenoik asit (16:1) (Palmitoleik asit)	0.1	0.3	0.2
27.95	Heptadekanoik asit (17:0) (Margarik asit)	0.1	-	0.1
29.73	Oktadekanoik asit (18:0) (Stearik asit)	2.2	2.2	3.4
30.55	9-Oktadesenoik asit (18:1) (Oleik asit)	26.8	26.9	38.1
30.82	Cis-11-Oktadesenoik asit (18:1) (Vaksenik asit)	1.0	1.1	1.5
31.63	9,12-Oktadekadienoik asit (18:2) (Linoleik asit)	23.7	22.4	17.4
32.10	Eikozanoik asit (20:0) (Araşidik asit)	7.3	7.0	2.3
32.91	6,9,12-Oktadekatrienoik asit (18:3) (γ-Linolenik asit)	15.0	16.5	4.4
33.05	Cis-11-Eikosenoik asit (20:1) (Gondoik asit)	0.2	0.2	0.3
33.80	6,9,12,15-oktadekatetraenoik asit (18:4) (Stearidonik asit)	6.0	5.8	-
34.60	Heneikosanoik asit (21:0)	0.2	0.2	0.1
36.11	13-Dokosenoik asit (22:1) (Eruzik asit)	0.1	0.2	0.4
36.83	Cis-11,14,17-Eikosatrienoik asit (20:3)	3.6	4.2	5.5
39.64	15-Tetrakosenoik asit (24:1) (Nervonik asit)	1.9	1.1	3.3
	Σ Doymuş YA	17.6	16.7	17.5
	Σ Doymamış YA	78.2	78.7	71.1
	Doymuş/Doymamış	0.22	0.21	0.25
	Total YA	95.8	95.4	88.6

*GC/MS analizleri üç kez tekrarlanmıştır (Ortalama RSD değeri % 0.1'dir).

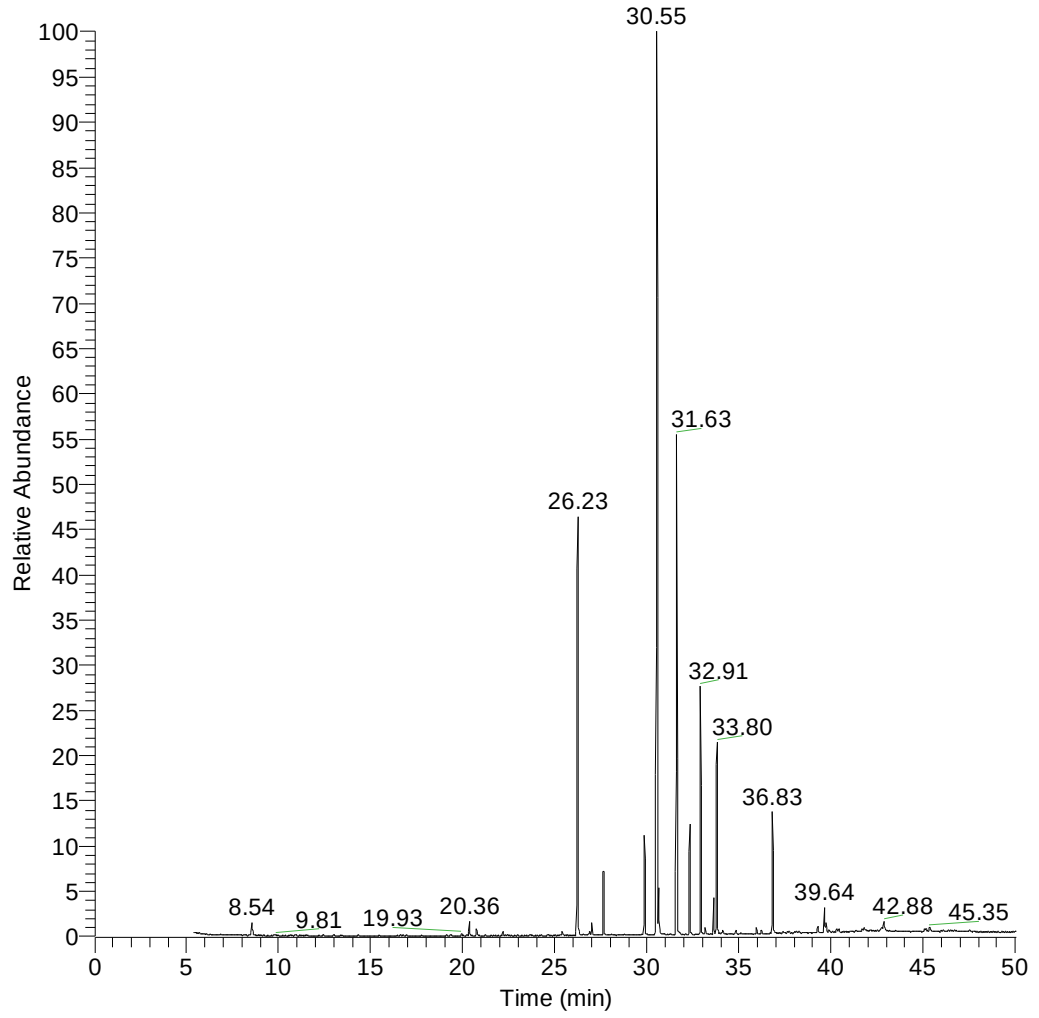
- : tespit edilemedi.

RT: 0.00 - 50.03



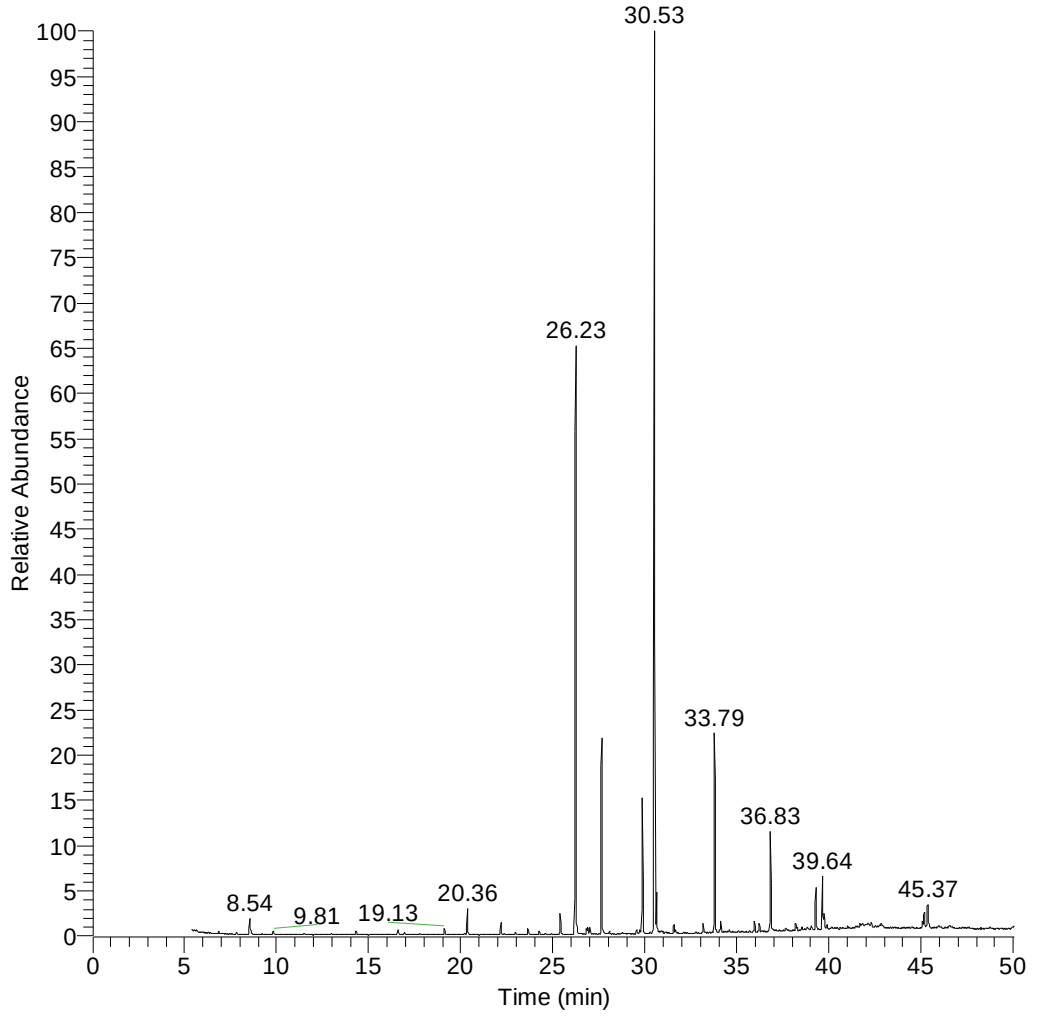
Şekil 12: *Nonea stenosolen* (NS-I) tohum yağının GC-MS kromatogramı

RT: 0.00 - 50.02



Şekil 13: *Nonea stenosolen* (NS-II) tohum yağının GC-MS kromatogramı

RT: 0.00 - 50.02



Şekil 14: *Nonea stenosolen* (NS-III) tohum yağının GC-MS kromatogramı

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

n-3 ve n-6 PUFA'lar vücutta pek çok fizyolojik olayda görev alan prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar gibi eikozanoitlerin prekürsörü olmakla birlikte, hücre membran fosfolipitlerinin yapısında da yer alırlar. İnsan vücudunda sentezlenemeyen ve diyetle alınması gereken doymamış yağ asitleri “esansiyel yağ asitleri” olarak isimlendirilmektedir. n-3 ve n-6 PUFA'lar esansiyel yağ asitleri olarak bilinirler. Bazı esansiyel yağ asitlerinin diyetle alınmaması, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar olaylar, viral enfeksiyonlar, bazı kanser tipleri ve otoimmün hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkların gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır^{4,1,5,13-17}. Bundan dolayı, son yıllarda özellikle ALA, EPA ve DHA içeren pek çok fitofarmasötik ürün gıda desteği olarak fitoterapide kullanılmaktadır².

Bu çalışmada, ülkemizde doğal olarak yetişen ve şimdiye kadar taşıdığı yağ asitleri bakımından incelenmemiş olan *Nonea stenosolen* Boiss. & Bal. (Boraginaceae) bitkisinin, üç farklı bölgeden toplanan olgun tohum örneklerinde, yağ asiti içeriği GC-MS yöntemi ile tayin edilmiştir. Tohum yağı verimleri % 8.69–21.12 arasında değişmektedir. GC-MS sonuçlarına göre, tohum yağlarının yağ asiti bileşimleri ve bileşenlerin yağ içerisindeki relatif % miktarları Tablo 5’de verilmiştir. Nevşehir’den toplanan örnek 17 bileşen ile % 95.8, Kırıkkale örneği 16 bileşen ile % 95.4 ve Kahramanmaraş örneği 17 bileşen ile % 88.6 oranında aydınlatılmıştır. Üç örnekte de doymamış yağ asitleri % 71.1-78.7 arasında yüksek bir oranda bulunurken, doymuş yağ asitleri % 16.7-17.6 ile daha düşük bir oranda tespit edilmiştir.

GC-MS analizi sonucunda, üç farklı lokaliteden toplanan *N. stenosolen* tohum yağlarının kompozisyonun benzer olduğu ancak,

Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan örneklerdeki yağ asitlerinin relatif miktarlarının birbirine çok benzerken, Kahramanmaraş'tan toplanan örneğin yağ asiti bileşenlerinin miktarının bu iki örnekten farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Boraginaceae familyası için γ -linolenik (GLA, 18:3 n-6), linoleik (LA, 18:2 n-6), α -linolenik (ALA, 18:3 n-3), stearidonik asit (SDA, 18:4 n-3) ve eruzik (22:1 n-9) asit kemotaksonomik olarak önem taşımaktadır. Her üç örnekte de ana bileşenler olarak başlıca oleik (% 26.8-38.1) ve linoleik (% 17.4-23.7) asit tespit edilmiştir. Boraginaceae familyası için taksonomik markır olmasının yanında tıbbi değeri de olan GLA, Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan örneklerde sırasıyla % 15.0 ve % 16.5 gibi yüksek oranlarda saptanırken, Kahramanmaraş örneğinde bu oran % 4.4 olarak bulunmuştur. Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan örneklerde SDA sırasıyla % 6.0 ve 5.8 gibi benzer oranlarda tespit edilirken, Kahramanmaraş örneğinin SDA taşımadığı belirlenmiştir. Şimdiye kadar bahsedilen yağ asitlerinin aksine eruzik asit, Nevşehir ve Kırıkkale örneklerinde sırasıyla % 0.1 ve 0.2 oranlarında bulunurken, Kahramanmaraş örneğinin bu bileşeni % 0.4 ile diğer iki örnekten daha fazla miktarda taşıdığı görülmüştür.

Doymuş yağ asitleri bakımından sonuçlara bakılacak olursa, üç örneğin de başlıca palmitik (% 6.7-11.2), araşidik (% 2.3-7.3) ve stearik (% 2.2-3.4) asitleri içerdiği görülmüştür. Bunlar yanında tohum yağlarının doymamış yağ asiti olarak daha az miktarlarda kaprilik, tridekanoik, miristik, margarik ve heneikozanoik asitleri içerdiği belirlenmiştir.

Boraginaceae familyası bitkileri tıbbi ve endüstriyel olarak önemli bir yağ asiti olan ve bitkilerde nadir bulunan GLA'nın temel kaynağı olarak bilinmektedir^{254,255}. GLA vücut için gerekli olan bir esansiyel yağ asitidir ve birçok faydalı etkileri olan prostaglandinlerin sentezinde metabolik bir prekürsördür. GLA araşidonik asit üretiminde, linoleik asitin

$\Delta 6$ desaturaz enzimi katalizi ile daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüşümünde, linoleik asitten türeyen ilk metabolittir. GLA preparatları diyabet, alkolizm, stres ve herediter veya sonradan kazanılmış $\Delta 6$ desaturaz enzim eksikliği olan kişilerde kullanılmaktadır. Diyetle GLA alımının azlığı atopik ekzema, diabetik nöropati, romatoid artrit, fertilité, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalığın oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca GLA'nın kanser, viral enfeksiyonlar ve osteoporoz üzerine terapötik etkileri bulunmaktadır^{256,257}.

Mantarlar, mikroorganizmalar, yosunlar ve bazı alglerin GLA içerdiği bildirilmiştir²⁵⁸⁻²⁶¹. GLA'nın Boraginaceae familyası bitkilerinde yüksek miktarlarda bulunması yanında, bu yağ asiti Scrophulariaceae, Saxifragaceae, Onagraceae, Aceraceae, Ranunculaceae, Asteliaceae, Oenotheraceae ve Primulaceae familyası bitkilerinde de tespit edilmiştir²⁵⁶. GLA'nın temel bitkisel kaynakları *Borago officinalis* L. (borage, % 20-25)^{262,263}, *Oenothera biennis* L. (evening primrose,% 9.6)²⁶⁴ ve *Ribes nigrum* L. (black currant, % 15-20)^{265,266},dur. Ayrıca, *Astelia* sp. (Liliaceae) tohum yağlarında % 25'e varan miktarlarda^{267,268} ve denizde yaşayan bir mavi-yeşil mikroalg olan *Spirulina platensis*'te % 21'e varan miktarlarda²⁶⁹ GLA tespit edilmiştir. Taşıdığı yüksek orandaki GLA ve diğer PUFA'lar (LA, ALA, EPA, DHA, SDA, AA) nedeniyle, gıda desteği olarak tablet formunda kullanılan *S. platensis*'in, kültürü yapılmaktadır²⁷⁰.

GLA insanda hastalıklar üzerindeki olumlu etkileri, diyet ve kozmetik bileşeni olarak önemi nedeniyle, tıbbi ve endüstriyel olarak kullanılan bir yağ asitidir^{256,257}. Ticari kaynakları olmakla beraber, yeni GLA kaynakları aranmakta ve bu amaçla özellikle Boraginaceae familyası bitkileri incelenmektedir. Boraginaceae familyası 100 cins ve 2000 kadar tür ile temsil edilen, tropikal ve sıcaklık bölgelerinde yetişen büyük bir familyadır³⁸. Genellikle Akdeniz Bölgesinde yetişen bu familyanın

ülkemizde 34 cins ve 315 türü bulunmakla birlikte^{37,39}, bugüne kadar bu türlerin çok azının tohum yağı bileşimleri incelenmiştir. Bu çalışmalarda incelenen değişik Boraginaceae türlerinin içerdikleri GLA miktarlarının % 0.04-24.03 arasında değiştiği ve en yüksek miktarların *Symphytum* türlerinde bulunduğu görülmektedir²⁷¹⁻²⁷³. Bu çalışmalar içerisinde, *Nonea* cinsine ait Türkiye’de yetişen bir tür olarak sadece *Nonea pulla* ssp. *monticola* yağ asiti bileşimi açısından incelenmiştir²⁷³. Araştırma materyalimiz olan *Nonea stenosolen*’in tohum yağının bileşimi üzerine bugüne kadar yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. *Nonea* türlerinin tohum yağı bileşimleri üzerine bugüne kadar yapılan analiz sonuçları Tablo 6’da verilmektedir.

Tablo 6: *Nonea* türlerinin tohum yağlarının bazı doymamış yağ asitlerinin bileşimleri (%)

Bitki Adı	Oleik asit	LA	ALA	GLA	SDA	Referans
<i>N. stenosolen</i>	26.8-38.1	17.4-23.7	-	4.4-16.5	5.8-6.0	*
<i>N. lutea</i>	24.5	29.3	9.4	9.0	2.6	254
<i>N. setosa</i>	18.8	34.0	11.3	10.5	3.0	254
<i>N. setosa</i>	4.12	20.54	6.13	27.9	6.4	274
<i>N. pulla</i>	25.0	24.8	13.2	12.6	3.0	263
<i>N. vesicaria</i>	26.23	26.52	13.88	9.39	4.9	275
<i>N. pulla</i> ssp. <i>monticola</i>	17.56	29.86	13.70	14.70	5.67	273

* Çalışmamızda elde edilen sonuçlar

Nonea türlerinin tohum yağlarının yağ asiti bileşimleri üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, GLA ve SDA içerikleri incelenen türler arasında sırasıyla % 16.5 ve % 6.0 ile

yüksek değerler arasında saptanmıştır. LA incelenen türler arasında % 17.4-34.0 arasında değişmektedir, LA için bulduğumuz sonuçlar diğer türler ile benzerlik göstermektedir. ALA diğer türlerde % 6.13-13.88 arasında bulunurken, *N. stenosolen*'in bileşiminde tespit edilememiştir. Oleik asit açısından bakılacak olursa, örneğimizin oleik asit bakımından zengin olduğu, % 38.1 ile bütün türler arasında en yüksek miktara sahip olduğu görülmektedir (Tablo 6).

Çalışmamızda Boraginaceae familyasından *Nonea stenosolen* Boiss. & Bal. bitkisinin üç farklı bölgeden toplanan tohum yağları yağ verimi, yağ asiti bileşimleri ve bileşenlerin relatif miktarları bakımından incelenmiştir. İncelenen örneklerin genel olarak doymamış yağ asitleri bakımından zengin olduğu tespit edilmiştir. Üç örnek arasında Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan örneklerin içerdikleri oleik, linoleik, γ -linolenik ve stearidonik asit bakımından zengin olması nedeniyle bu yağların tıbbi öneme sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca bu iki tür içerdikleri GLA miktarlarının yüksek olması nedeniyle GLA için doğal alternatif kaynaklar olarak düşünülebilir.

6. ÖZET

TIBBİ ETKİSİ OLAN YAĞ ASİTLERİNİN FİTOTERAPİDE KULLANIMI

Akgöç Böcekci, Mine

Yüksek Lisans Tezi, Fitoterapi Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Nurgün KÜÇÜKBOYACI

ANKARA / Ocak-2010

n-3 ve n-6 çoklu doymamış yağ asitleri hücre membran fosfolipitlerinin yapısında yer almakla birlikte, vücutta pek çok fizyolojik olayda rolü olan prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar gibi eikozanoitlerin de prekürsörüdürler. Başlıca kardiyovasküler sistem, immun sistem ve kanser üzerinde koruyucu etkileri nedeniyle, özellikle ALA, EPA ve DHA içeren pek çok fitofarmasötik ürün son yıllarda ilgi odağı hale gelmiştir.

Çalışmamızda, tıbbi ve endüstriyel olarak önemli bir yağ asiti olan GLA bakımından zengin olduğu bilinen Boraginaceae familyası bitkisi *Nonea stenosolen* Boiss. & Bal.'in tohum yağının yağ asiti bileşiminin aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, ülkemizin üç farklı bölgesinden doğal olarak yetiştikleri habitatlardan toplanan olgun *N. stenosolen* tohumlarından sürekli ekstraksiyon metodu ile tohum yağları elde edilmiş ve bu yağların yağ asidi kompozisyonları GC-MS yöntemi ile analiz edilmiştir. Yapılan analizlerde örneklerden elde edilen yağ veriminin % 8.69-21.12 arasında değiştiği belirlenmiştir. GC-MS analizi sonucuna göre, Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan örneklerin yağ asiti bileşimleri benzer bulunurken, Kahramanmaraş'tan toplanan örneğin yağ asiti bileşimi diğer iki örnekten farklılık göstermiştir. Her üç örneğin de başlıca oleik (% 26.8-38.1) ve linoleik (% 17.4-23.7) asit olmak üzere doymamış

yağ asitlerince zengin olduğu saptanmıştır. Doymamış yağ asitleri % 71.1-78.7 arasında yüksek bir oranda bulunurken, doymuş yağ asitleri % 16.7-17.6 ile düşük bir oranda tespit edilmiştir. Tıbbi değeri yanında Boraginaceae familyası için taksonomik markır da olan GLA, Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan örneklerde sırasıyla % 15.0 ve % 16.5 gibi yüksek bir oranda saptanırken, Kahramanmaraş örneğinde bu oran % 4.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, Nevşehir ve Kırıkkale'den toplanan *N. stenosolen* tohum yağları GLA için alternatif doğal kaynaklar olarak değerlendirilebilir.

7. SUMMARY

USAGE OF MEDICALLY EFFECTIVE FATTY ACIDS IN PHYTOTHERAPY

Akgöç Böcekci, Mine
Master Thesis, Department of Phytotherapy
Academic Advisor : Nurgün KÜÇÜKBOYACI
ANKARA / January 2010

While n-3 and n-6 multiple unsaturated fatty acids are a part of cell membrane phospho-lipids, they are also precursors of prostaglandines, leucotriens and tromboxans which play a major role on many phsyological event on human body. Because of the protective effects on mainly cardiovascular system, immune system and cancer, many phytopharmaceutical products became the center of attention in present years.

In this study, enlightenment of the composition of seed fat of *Nonea stenosolen* Boiss. & Bal., which is from Boraginaceae family and also the main ingredient of the medically and industrially important fatty acid GLA, is the main focus. For this purpose, ripe *N. stenosolen* seeds are collected from their natural habitats in three different regions around Turkey and seed oils are obtained from samples by using contionus-extraction method. GC-MS analysis is utilized on these seed oils to find fatty acid composition. It is observed that the efficiency of the analysis ranged between 8.69 - 21.12%. According to GC-MS analysis results, while fatty acid composition of the seeds that are collected from Nevşehir and Kırıkkale are similar, the seeds gathered from Kahramanmaraş differ in composition. It is observed that all three samples are rich in unsaturated fatty acids namely oleic (26.8 - 38.1%) and linoleic (17.4 - 23.7%) acids. While unsaturated fatty acids are found in high amounts ranging between 71.1% and 78.7%, saturated fatty acids are found in the range of 16.7%

and 17.6% indicating low amounts. While GLA, aside from its medical values which is also a taxonomic marker for Boraginaceae family, is highly found in the samples gathered from Nevşehir and Kırıkkale in the range of 15.0% and 16.5%, its amount in the samples from Kahramanmaraş could not exceed 4.4%. In the light of these results, the *N. stenosolen* seed oil obtained from the samples gathered from Nevşehir and Kırıkkale, can be evaluated as an alternative natural source for GLA.

8. KAYNAKLAR

- 1- Bruneton J. Pharmacognosy Phytochemistry Medicinal Plants. Hatton CK (Çev). 2nd ed. Paris: Tec&Doc Editions; 2008.
- 2- Fedacko J, Pella D, Mechirova V, Horvath P, Rybar R, Varjassyova P, Vargova V. n-3 PUFAs-from dietary supplements to medicines. Pathophysiology 2007; 14: 127-132.
- 3- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. Prog Lipid Res 2008; 47: 147-155.
- 4- Stulnig TM. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids mechanism and effects. Int Arch Allergy Immunol 2003; 132: 310-321.
- 5- Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004.
- 6- Mehmood S, Orhan I, Ahsan Z, Aslan S, Gulfranz M. Fatty acid composition of seed oil of different *Sorghum bicolor* varieties. Food Chem 2008; 109 : 855-859.
- 7- Gurr M. Fats. In: Garrow J.S, James W.P.T., Eds. Human Nutrition and Dietetics. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 77-102.
- 8- Warude D, Joshi K, Harsulkar A. Polyunsaturated Fatty Acids:Biotechnology. Crit Rev Biotechnol 2006; 26: 83-93.
- 9- Whittle BJR. Modulation of prostanooids of release of inflammatory mast cells: involvement in mucosal protection. Gastroenterol 1993; 104: 314-317.
- 10- Shaikh SR, Edidin M. Polyunsaturated fatty acids and membrane organization: the balance between immunotherapy and susceptibility to infection. Chem Phys Lipids 2008; 153: 24-33.
- 11- Song HJ, Grant I, Rotondo D, Mohede I, Sattar N, Heys SD, Wahle KWJ. Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 508-517.

- 12-** Noli C, Carta G, Cordeddu L, Melis MP, Murru E, Bani S. Conjugated linoleic acid and black currant seed oil in the treatment of canine atopic dermatitis: A preliminary report. *Vet J* 2007; 173: 413-421.
- 13-** Elvevoll EO, Eilertsen KE, Brox J, Dragnes BT, Falkenberg P, Olsen JO, Kirkhus B, Lamglait A, Qsterud B. Seafood diets:Hypolipidemic and antiatherogenic effects of taurine and n-3 fatty acids. *Atherosclerosis* 2008; 200: 396-402.
- 14-** Matsumoto M, Sata M, Fukuda D, Tanaka K, Soma M, Hirata Y, Nagai R. Orally administered eicosapentaenoic acid reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008; 197: 524-533.
- 15-** Cornish ML, Chechi K, Cheema SK. The role of dietary fats in hypertension, obesity and insulin resistance:A comparative study of animals and humans in fetal and adult life. *Curr Nutr Food Sci* 2006 ; 2: 29-43.
- 16-** De La Cruz JP, Quintero L, Galvez J, Villalobus MA, Sanchez de la Cuesta F. Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits. *Life Sci* 1999; 65 (5): 543-555.
- 17-** Laakso TS, Laakso I, Hiltunen R. Analysis of fatty acids by gas chromatography, and its relevance to research on health and nutrition. *Anal Chim Acta* 2002; 465: 39-62.
- 18-** De La Cruz JP, Martin-Romero M, Carmona JA, Villalobus MA, Sanchez de la Cuesta F. Effect of evening primrose oil on platelet aggregation in rabbits fed an atherogenic diet. *Thromb Res* 1997; 87 (1): 141-149.
- 19-** Dommels YEM, Alink GM, Blanderen PJv, Ommen Bv. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and colorectal carcinogenesis:results from cultured colon cells, animal models and human studies. *Environ Toxicol Pharmacol* 2002; 12: 233-244.

- 20-** McEntee MF, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal neoplasia. *Biomed Pharmacether* 2002; 56: 380-387.
- 21-** Narayan B, Hosokawa M, Yasui Y, Suzuki R, Kohno H, Tanaka T, Miyashita K. Chemopreventive effects of conjugated linolenic acids (CLN) occurring in plant seed oils. *Curr Nutr Food Sci* 2007; 3: 309-318.
- 22-** Mustad VA, DeMichele S, Huang YS, Mika A, Lubbers N, Berthiaume N, Polakowski J, Zinker B. Differential effects of n-3 polyunsaturated acids on metabolic control and vascular reactivity in the type 2 diabetic ob/ob Mouse. *Metab Clin Exp* 2006; 55: 1365-1374.
- 23-** Lombardo YB, Chicci AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2007; 17: 1-13.
- 24-** Al-Shabanah OA. Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 769-775.
- 25-** Bromfield E, Dworetzky B, Hurwitz S, Eluri Z, Lane L, Replansky S, Mostofsky D. A randomized trial of polyunsaturated fatty acids for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 187-190.
- 26-** Ferrari D, Cysneiros RM, Scorza CA, Arida RM, Cavalheiro EA, Almeida A-C G de, Scorza FA. Neuroprotective activity of omega-3 fatty acids against epilepsy-induced hippocampal damage: Quantification with immunohistochemical for calcium-binding proteins. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 36-42.
- 27-** Astorg P, Couthouis A, Bertrais S, Arnault N, Meneton P, Guesnet P, Alessandri JM, Galan P, Hercberg S. Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 78: 171-182.
- 28-** Keating AF, Zhao FQ, Finucane KA, Glimm DR, Kennelly JJ. Effect of conjugated linoleic acid on bovine mammary cell growth, apoptosis

ans stearoyl Co-A desaturase gene expression. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 34: 284-292.

- 29-** McEntee MF, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal neoplasia. *Biomed Pharmacether* 2002; 56: 380-387.
- 30-** Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen H, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117-119.
- 31-** Iso H, Sato S, Umemura U, Kudo M, Koike K, Kitamura A. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke* 2002; 33: 2086-2093.
- 32-** Aronson W, Glaspy JA, Reddy ST, Reese D, Heber D, Bagga J. Modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 283-288.
- 33-** El-Badry AM, Graf R, Clavien PA. Omega 3- Omega 6: What is right for the liver?. *J Hepatol* 2007; 47: 718-725.
- 34-** Kotnik P, Skerget M, Knez Z. Kinetics of supercritical carbon dioxide extraction of borage and evening primrose seed oil. *Eur J Lipid Sci Technol* 2009; 108: 569-576.
- 35-** Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik*. 3. Baskı. Ankara: Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yayınları; 2007.
- 36-** Baytop A. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. 5. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniv. Eczacılık Fak. Yayınları; 1996.
- 37-** Davis PH, editor. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 6, Edinburgh: University Press; 1978. p. 237-437.
- 38-** Evans WC. *Trease and Evans Pharmacognosy*. 15th ed. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: W.B.Saunders; 2002.
- 39-** Davis PH, Mill RR, Tan K, editors. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 10 (Supplement). Edinburgh: University Press; 1988.

- 40- Baytop A. *Nonea Medicus*. In: David PH, ed. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 6,. Edinburgh: University Press; 1978. p. 404-414.
- 41- Güner A. *Nonea Medicus*. In: Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC, eds. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 11. Edinburgh: University Pres; 2000. p. 189-190.
- 42- Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Murphy RC, Raetz CRH, Russell DW, Seyama Y, Shaw W, Shimizu T, Spener F, Meer Gv, VanNieuwenhze MS, White SH, Witztum JL, Dennis EA. A comprehensive classification system for lipits. *J Lipid Res* 2005; 46: 839-861.
- 43- Murphy RC, Smith WL. Tke eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 4th edition. New York: Elsevier Science; 2002. p. 341-371.
- 44- Bazan NG. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res* 1989; 312: 95-112.
- 45- Borkman A, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 238: 238-244.
- 46- Kepler CR, Hirons KP, McNeill JJ, Tove SB. Intermediates and products of biohydrogenation of linoleic acid by *Butyrinvibrio fibrosolvens*. *J Biol Chem* 1966; 241(6): 1350-1354.
- 47- Hobson PN, Stewart CS, Editors. *The Rumen Microbial Ecosystem*. London: Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall; 1997. p. 382.
- 48- Sehat N, Kramer JK, Mossoba MM, Yurawecz MP, Roach JA, Eulitz K, Morehouse KM, Ku Y. Identification of conjugated linoleic acid

isomers in cheese by gas chromatography, silver ion high performance liquid chromatography and mass spectral reconstructed ion profiles. Comparison of chromatographic elution sequences. *Lipids* 1998; 33 (10): 963-971.

- 49- Jensen RG, Lammi-Keefe C. The anticarcinogenic conjugated fatty acid c9,t11-c18:2, or rumenic acid, in human milk: amounts and effects. *Adv Exp Med Biol* 2001; 501: 153-156.
- 50- Griinari JM, Coral BA, Lacy SH, Chouinard PY, Normela KV, Baumann DE. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously lactating dairy cows by delta (9)-desaturase. *J Nutr* 2000; 130: 2285-2291.
- 51- Jiang J, Wolk A, Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr*; 1999: 70: 21-27.
- 52- Elgersma A, Ellen G. Response from Authors. *Lipids* 2004; 39 (7): 695-696.
- 53- Ellen G, Elgersma A. Plea for using the term n-7 fatty acids for C18:2cis-9, trans-11 and C18:1trans-11 or their trivial names rumenic acid and vaccenic acid rather than the generic term conjugated linoleic acids. *J Dairy Sci* 2004; 87: 1131.
- 54- Chisholm MJ, Hopkins CY. Conjugated fatty acids in some Cucurbitaceae seed oils. *Can J Biochem* 1967; 45: 1081-1086.
- 55- Minto RE, Blacklock BJ. Biosynthesis and function of polyacetylenes and allied natural products. *Prog Lipid Res* 2008; 47(4): 233-306.
- 56- Tsai MJ, Malley MWO. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
- 57- Lombardo YB, Chicci AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2007; 17: 1-13.

- 58- Russell DW. The enzymes, regulation and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 137-174.
- 59- Dauksas E, Venskutonis PR, Sivik B. Supercritical fluid extraction of borage (*Borago officinalis* L.) seeds with pure CO₂ and its mixture with caprylic acid methyl ester. *J Supercrit Fluids* 2002; 22: 211-219.
- 60- Christie WW. The analysis of evening primrose oil. *Ind Crops Prod* 1999; 10: 73-83.
- 61- Mansour MP. Reversed-phase high-performance liquid chromatography purification of methyl esters of C₁₆ – C₂₈ polyunsaturated fatty acids in microalgae, including octacosanoic acid [28:0(n-3)]. *J Chromatogr A* 2005; 1097: 54-58.
- 62- Fauconnot L, Robert F, Villard R, Dionisi F. Chemical synthesis and NMR characterization of structured polyunsaturated triacylglycerols. *Chem Phys Lipids* 2006; 139: 125-136.
- 63- Mjos SA. Properties of trans isomers of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid methyl esters on cyanopropyl stationary phases. *J Chromatogr A* 2005; 1100: 185-192.
- 64- Redden PR, Huang YS, Lin XR, Horrobin DF. Separation and quantification of the triacylglycerols in evening primrose and borage oils by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1995a; 694A: 381-389.
- 65- European Pharmacopoeia, Council of Europe, 6th Edition, Strasbourg, 2008.
- 66- RX Mediafarma. Ver. 2010. İzmir: Gemaş Mühendislik; 2010.
- 67- Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999; 83: 217-244.
- 68- Sayanova O, Smith MA, Lapinskas P, Stobart AK, Dobson G. Expression of a borage desaturase cDNA containing an N-terminal cytochrome b5 domain results in the accumulation of high levels of

delta 6-desaturated fatty acids in transgenic tobacco. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4211-4216

- 69-** Baoxiu Qi Tom F, Sam M, Gary D, Justine B, Napier JA, Keith S, Colin ML. Production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. *Nature Biotech* 2004; 22: 739-745.
- 70-** Abbadi A, Domergue F, Bauer J, Napier JA, Welti R, Zahringer U, Cirpus P, Heinz E. *Plant Cell* 2004; 6(10): 2734-2748.
- 71-** Simopoulos AP. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids;evolutionary aspects. *World Rev Nutr Diet* 2003; 92: 1-22.
- 72-** Bandeira-Melo C, Bozza PT, Weller PF. The cellular biology of eosinophill eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 393-400.
- 73-** Kroetz DL, Zeldin DC. Cytochrome P450 pathways of arachidonic acid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13 (3): 273-283.
- 74-** Capdevilla JH, Harris RC, Falck JR. Microsomal cytochrome P450 and iecosanoid metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59 (5): 780-789.
- 75-** Spector AA, Fang X, Snyder GD, Weintraub NL. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs):metabolism and biochemical function. *Prog Lipid Res* 2004; 43 (1): 55-90.
- 76-** Krause W, Dubois RN. Eicosanoids and the large intestine. *Prostaglandins Lipit Mediat* 2000; 61: 145-161.
- 77-** Capdevilla J, Marnett LJ, Chacos N, Prough RA, Estabrook RW. Cytochrome P-450-dependent oxygenation of arachidonic acid to hydroxyicosatetraenoic acids. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79 (3): 767-770.
- 78-** Oliw EH, Guengerich FP, Oates JA. Oxygenation of arachidonic acid by hepatic monooxygenases. Isolation and metabolism of four epoxide intermediates. *J Biol Chem* 1982; 257 (7): 3771-3781.

- 79-** Capdevilla JH, Falck JR. Biochemical and molecular properties of the cytochrome P450 arachidonic acid monooxygenases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 325-344.
- 80-** Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rew* 2002; 82 (1): 131-185.
- 81-** Tapiero H, Nguyen Ba G, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 215-222.
- 82-** Ristimaki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 1276-1280.
- 83-** Zimmerman KC, Sarbia M, Weber A, Bochard F, Gabbert HE, Schror K. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 198-204.
- 84-** Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58: 2929-2934.
- 85-** Hita T, Yatabe Y, Achiwa H. Increased expression of cyclooxygenase-2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58: 3761-3764.
- 86-** Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, Dubois RN. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colo-rectal adenomas and adeno-carcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188.
- 87-** Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicraope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002; 62: 1676-1681.
- 88-** Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase-2 and its regulation in inflammation. *Mediat Inflamm* 1996; 5: 305-323.

- 89- Smith WL, Dewitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular and molecular biology. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 145-182.
- 90- Smith JM, Zhang Y, Koboldt CM. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13313-13318.
- 91- Riendeau D, Percival MD, Brideau C. Etoricoxib (MK-1663) preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharm Exp Ther* 2001; 296: 558- 566.
- 92- Fischer SM. Prostaglandins and cancer. *Front Biosci* 1997; 2: d482-d500.
- 93- Pai R, Soreghan B, Szabo IL. Prostaglandin E₂ transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002; 8: 289-293.
- 94- Healy DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholm P. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 2000; 35 (7): 763-768.
- 95- Lee TH, Hoover RL, Williams JD. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *New Engl J Med* 1985; 312 (19): 1217-1224.
- 96- Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91 (2): 651-660.
- 97- Von SC, Kiefl R, Jendraschak E, Kaminski WE. n-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*. *J Lab Clin Med* 1993; 121 (2): 302-309.
- 98- Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins* 1997; 54 (2): 511-530.

- 99-** Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (4): 1751-1756.
- 100-** Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2 (7): 612-619.
- 101-** Vachier I, Chanez P, Bonnans C. Endogenous anti-inflammatory mediators from arachidonate in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290 (1): 219-224.
- 102-** Weber PC, Fischer S, von SC, Lorenz R, Strasser T. The conversion of dietary eicosapentaenoic acid to prostanoids and leukotriens in man. *Prog Lipid Res* 1986; 25 (1-4): 273-276.
- 103-** Arita M, Bianchini F, Aliberti J. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties and receptor for the omega-3 lipid mediator Resolvin E1. *J Exp Med* 2005; 201 (5): 713-722.
- 104-** Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007; 447 (7146): 869-874.
- 105-** Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic diseases. *Forum Nutr* 2003; 56: 67-70.
- 106-** Samuelsson B. Arachidonic acid metabolism: role in inflammation. *Z Rheumatol* 1991; 50: 3-6.
- 107-** Feller SE, Gawrisch K. Properties of docosahexaenoic-acid-containing lipids and their influence on the function of rhodopsin. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15 (4): 416-422.
- 108-** Eldho NV, Feller SE, Tristram-Nagle S, Polozov IV, Gawrisch K. Polyunsaturated docosahexaenoic vs docosapentaenoic acid-differences in lipid matrix properties from the loss of one double bond. *J Am Chem Soc* 2003; 125 (21): 6409-6421.

- 109-** Bozza PT, Bandeira-Melo C, Mechanisms of leukocyte lipid body formation and function in inflammation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100 (Suppl.1): 113-120.
- 110-** Fer M, Dreano Y, Lucas D, Corcos L, Salaun JP, Berthou F, Amet Y. Metabolism of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids by recombinant human cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 2008; 471: 116-125.
- 111-** Brenner RR. Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog Lipid Res* 1981; 20: 41-47.
- 112-** Medeiros LC, Liu YV, Park S, Chang PH, Smith AM. Insulin, but not estrogen, correlated with indexes of desaturase function in obese women. *Horm Metab Res* 1995; 27: 235-238.
- 113-** Gonzalez S, Nevri AM, Peluffo RO. Effects of estradiol and environmental temperature changes on rat liver delta 6 microsomal desaturase activity. *Lipids* 1986; 21: 440-443.
- 114-** Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid:membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 2003; 126 (1): 1-27.
- 115-** Feller SE, Gawrisch K. Properties of docosahexaenoic-acid-containing lipids and their influence on the function of rhodopsin. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15 (4): 416-422.
- 116-** Kew S, Gibbons ES, Thies F, McNeill GP, Quinlan PT, Calder PC. The effect of feeding structured triacylglycerols enriched in eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids on murine splenocyte fatty acid composition and leucocyte phagocytosis. *Br J Nutr* 2003; 90 (6): 1071-1080.
- 117-** Costabile M, Hii CST, Melino M, Easton C, Ferrante A. The immunomodulatory effects of novel β -oxa, β -thia and γ -thia polyunsaturated fatty acids on human T lymphocyte proliferation, cytokine production and activation of protein kinase C and MAPKs. *J Immunol* 2005; 174 (1): 233-243.

- 118-** Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007; 129: 5-7.
- 119-** Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6): S1505-S1519.
- 120-** Anderson M, Fritsche KL. (n-3) fatty acids and infectious disease resistance. *J Nutr* 2002; 132 (12): 3566-3576.
- 121-** Sacks FM, Campos H. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and cardiovascular disease: time to widen our view of the mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (2): 398-400.
- 122-** Patil V, Gislerod HR. The importance of omega-3 fatty acids in diet. *Curr Sci* 2006; 90 (7): 908-909.
- 123-** Nakamura MT, Cheon Y, Li Y, Nara TY. Mechanisms of regulation of gene expression by fatty acids. *Lipids* 2004; 39 (11). 1077-1083.
- 124-** Switzer KC, McMurray DN, Chapkin RS. Effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on T-cell membran composition and function. *Lipids* 2004; 39 (12). 1163-1170.
- 125-** Hughes DA, Pinder AC. n-3 polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes and inhibit antigen presentation *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 1997; 110 (03): 516-523.
- 126-** Hayek MG, Han SN, Wu D, Watkins BA, Meydani M, Dorsey JL, Smith DE, Meydani SN. Dietary conjugated linoleic acid influences the immune response of young and old C57BL /6NCrIBR mice. *J Nutr* 1999; 129: 32-38.
- 127-** Yang M, Pariza MW, Cook ME. Dietary conjugated linoleic acid protects against end stage disease of systemic lupus erythematosus in the NZB/W F1 mouse. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2000; 22: 433-449.
- 128-** Xu X, Storckson J, Kim S, Sugimoto K, Park Y, Pariza MW. Short-term intake conjugated linoleic acid inhibits lipoprotein lipase and

glucose metabolism but does not enhance lipolysis in mouse adipose tissue. *J Nutr* 2003; 133: 663-667.

- 129-** Sugano M, Tsujita A, Yamasaki M, Noguchi M, Yamada K. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids* 1998; 33: 521-527.
- 130-** Endres S, Eisenhut T, Sinha B. n-3 polyunsaturated fatty acids in the regulation of human cytokine synthesis. *Biochem Soc Trans* 1994; 23: 277-281.
- 131-** Meydani SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996; 12: S8-S14.
- 132-** Kelley DS, Taylor PC, Rudolph IL, Benito P, Nelson GL, Mackey BE, Erickson KL. Dietary conjugated linoleic acid did not alter immune status in young healthy women. *Lipids* 2000; 35: 1055-1166.
- 133-** Albers R, van der Wielen RPC, Brink EJ, Hendriks HFJ, Dorovska-Taran VN, Mohede ICM. Effect of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers on immune function in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 595-603.
- 134-** Zhou L, Nilsson A. Sources of eicosanoid precursor fatty acid pools in tissues. *J Lipid Res* 2001; 42: 1521-1542.
- 135-** Zillerberg MD, Levine C, Komaroff E, Guldin M, Gordon MJ, Ross SD. Clinical uses of γ -linolenic acid: a systematic review of the literature. In: Huang YS, Ziboh VA, Editors. *γ -Linolenic Acid. Recent Advances in Biotechnology and Clinical Application*. Champaign, IL, USA: AOCS Press; 2001. p. 90-104.
- 136-** Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 347-362.
- 137-** Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 255-269.

- 138-** Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 311-316.
- 139-** Noli C, Scarampella P. Efficacia dell'olio di semi di ribes nero nella dermatite atopica del cane: Uno studio in doppio cieco controllato da placebo. *Veterinaria* 2002; 16: 55-60.
- 140-** Mueller RS, Fettman RJ, Richardson K, Hansen RA, Miller A, Magowitz J, Ogilvie GK. Plasma and skin concentration of polyunsaturated fatty acids in dogs with atopic dermatitis before and after supplementation with n-3 fatty acids. *Am J Vet Res* 2005; 66: 373-868.
- 141-** Campbell KL. Clinical use of fatty acid supplements in dogs. *Vet Dermatol* 1993; 4: 167-173.
- 142-** Scott DW, Miller WH, Decker GA, Wellington JR. Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (Efa Vet and DVM Derm Caps), evening primrose oil and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: a double blinded study. *Cornell Vet* 1992; 82: 319-329.
- 143-** Harvey RG. A blinded, placebo controlled study of the efficacy of borago seed oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1999; 144: 405-407.
- 144-** Balli F, Tarozzi G, Barzanti V, Dibiase AR, Bertolani P, Cocchi M. Uso combinato di acidi grassi omega 6 e omega 3 nella dermatite atopica (DA) del bambino. *Riv Ital Pediatr* 1992; 18: 639-643.
- 145-** Vaughn DM, Reinhart GA, Swaim SH. Evaluation of effects of dietary dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. *Vet Dermatol* 1994; 5: 163-173.
- 146-** Horrobin DF. Medical uses of essential fatty acids (EFAs). *Vet Dermatol* 1993; 4: 161-166.

- 147-** Ip C, Dong Y, Ip MM, Banni S, Carta G, Angioni E, Murru E, Spada S, Melis MP, Saebo A. Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. *Nutr Cancer* 2002; 43: 52-58.
- 148-** Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994; 108: 19–25.
- 149-** Houseknecht KL, van der Heuvel JP, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic Fatty *fafa* rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 678-682.
- 150-** Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on the body composition in mice. *Lipids* 1997; 32: 853-858.
- 151-** Cook ME, Miller CC, Park Y, Pariza MW. Immune modulation by altered nutrient metabolism: nutritional control of immune-induced growth depression. *Poult Sci* 1993; 72: 1301-1305.
- 152-** Sugano M, Tsujita A, Yamasaki M, Noguchi M, Ymada K. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats. *Lipids* 1998; 33: 521-527.
- 153-** Whignam LD, Cook EB, Stahl JL, Saban R, Bjorling DE, Pariza MW, Cook ME. CLA reduces antigen-induced histamine and PGE₂ release from sensitized guinea pig tracheae. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R908-R912.
- 154-** Van Gool CJ, Thijs C, Henquet CJ, van Houwelingen AC, Dagnelie PC, Schrander J, Menheere PP, van den Brandt PA. Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 943-951.
- 155-** Horrobin DF, Morse PF. Evening primrose oil and atopic eczema. *Lancet* 1995; 345 (8948): 260-261.
- 156-** Keys A A. Multivariate analysis of death and coronary health disease. Cambridge: Harvard University Pres; 1980.

- 157-** Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. III. Differences among individuals. *Metab* 1965; 14: 766-755.
- 158-** Siess W, Roth P, Scherer B, Kurzmann Y, Bohlig B, Weber PC. Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation and tromboxan formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980; 1: 441-444.
- 159-** Yung-Sheng H, Bassam A, Nassar A. Modulation of tissue fatty acid composition, prostaglandin production and cholesterol levels by dietary manipulation on n-3 and n-6 essential fatty acid metabolites. In: Horrobin DF, Editors. *Omega-6 essential fatty acids: Pathophysiology and roles in clinical medicine*. New York: Wiles Liss; 1990. p. 127-144.
- 160-** Schmidt EB, Arnesen H, Christensen JH. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease- Part II: clinical trials and recommendations. *Thromb Res* 2005; 115: 257-262.
- 161-** He K, Song Y, Daviglius ML. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality; a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-2711.
- 162-** Roe DA, Weston MO, Potential significance of free taurine in the diet. *Nature* 1965; 205: 287-288.
- 163-** Bouckenoghe T, Remacle C, Reusens B. Is taurine a functional nutrient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 728-733.
- 164-** Militante JD, Lombardini JB. Dietary taurine supplementation: Hypolipidemic and antiatherogenic effects. *Nutr Res* 2004; 24: 787-801.
- 165-** World Health Organiztion/International Society of Hpertension Guidelines for the Management of Hypertesion. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
- 166-** Hargrove RL, Etherton TD, Pearson TA, Harrison EH, Krisetheron PM. Low-fat and high-monounsaturated fat diets decrease human

low-density lipoprotein oxidative susceptibility *in vitro*. J Nutr 2001; 131 (6): 1758-1763.

- 167-** Villa B, Calbresi L, Chiesa G, Rise P, Gali C, Sirtori C. Omega-3 fatty acid ethyl esters increase heart rate variability in patients with coronary disease. Pharmacol Res 2002; 45: 475-478.
- 168-** Fetrow CW, Avila JR. Professionals Handbook of Complementary and Alternative Medicines. Spring House, PA (USA): Springhouse Corp.; 1999.
- 169-** Lauszus F, Rasmussen O, Henrikson J. Effect of a high monounsaturated fatty acid diet on blood pressure and glucose metabolism in women with gestational diabetes mellitus. Eur J Clin Nutr 2001; 55: 436-443.
- 170-** Toft I, Bonna K, Ingebretsen O, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. Ann Intern Med 1995; 123: 911-918.
- 171-** Das U. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide superoxide anion and transforming growth factor-B to prevent human essential hypertension. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 195-203.
- 172-** Appel Miller ER, Seidler A, Whelton P. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Intern Med 1993; 153: 1429-1438.
- 173-** Forsyth J, Willatts P, Agostani C, Bissenden J, Casaer P, Boehm G. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. BMJ 2003; 326: 953-957.
- 174-** Ulbak J, Lauritzen L, Hansen H, Michaelsen K. Diet and blood pressure in 2.5-yr-old Danish children. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1095-1102.

- 175-** Surya II, Gorter G, Mommersteeg M., Akkerman JW. Enhancement of platelet function by low density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1165: 19-26.
- 176-** Petroni A, Blasevich M, Salami M, Papini N, Montedoro GF, Galli C. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb Res* 1995; 78: 151-160.
- 177-** De La Cruz JP, Villalobos MA, Martin M, Carmona JA, Smith JM, Sanchez De La Cuesta F. Effects of dietary n-6 polyunsaturated fatty acid in platelet vascular wall interaction in rabbits with hypercholesterolemic diet. Abstract book. 66th Congress of the European Atherosclerosis Society; 1996. p. 168.
- 178-** Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91 (6): 2546-2551.
- 179-** Horrobin DF, Huang YS. The role of linoleic acid and its metabolites in the lowering of plasma cholesterol and the prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1987; 17 (3): 241-255.
- 180-** Navarro MD, Hortelano P, Periago JL, Pita ML. Effect of dietary olive and sunflower oils on the lipid composition of the aorta and platelets and on blood eicosanoids in rats. *Arterioscler Thromb* 1992; 12 (7): 830-835.
- 181-** Clement M, Bourre JM. Alteration of alpha-tocopherol content in the developing and aging peripheral nervous system: persistence of high correlations with total and specific (n-6) polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 1990; 54 (6): 2110-2117.
- 182-** Iso H, Kobayashi M, Ishihara J. Intake of fish and n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195-202.

- 183-** Albert CM, Campos H, Stampfer MJ. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-1118.
- 184-** GISSI-Prevenzione Trial. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
- 185-** Yokoyama M. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on major cardiovascular events in hypercholesterolemic patients: The Japan EPA lipid Intervention Study (JELIS). *Circulation* 2005; 112: 3362-3363.
- 186-** Micallef MA, Garg ML. Beyond blood lipids: phytosterols, statins and omega-3 polyunsaturated fatty acid therapy for hyperlipidemia. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 927-939.
- 187-** Wang HH, Hung TM, Wei J. Fish oil increases antioxidant enzyme activities in macrophages and reduces atherosclerotic lesions in apoE knockout mice. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 169-176.
- 188-** Singh RB, Dubnow G, Niaz MA. Effect of an Indomediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients: A randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.
- 189-** Christensen JH, Korup E, Aaroe J. Fish consumption, n-3 fatty acid in cell membranes and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1670-1673.
- 190-** Olkeefe JH, Abuissa H, Sastre A. 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: 1127-1130.

- 191-** Weylandt KH, Kang JX, Leaf A. Polyunsaturated fatty acids exert antiarrhythmic actions as free acids rather than in phospholipids. *Lipids* 1996; 31: 977-982.
- 192-** Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 87: 7834-7838.
- 193-** Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United states today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
- 194-** Woutersen RA, Appel MJ, Van Garderen Hoetmer A, Mijnands MV. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res* 1999; 443: 111-127.
- 195-** Chen ZY, Istfan NW. Docosahexaenoic acid is a potent inducer of apoptosis in HT-29 colon cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 301-308.
- 196-** Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science* 1992; 258: 468-471.
- 197-** Klurfeld DM, Bull AW. Fatty acids and colon cancer in experimental models. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1530-1538.
- 198-** Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F, Benatti P, Marzona L, De Pol A. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. *Cell Prolif* 2000; 33: 1-18.
- 199-** Oshima M, Takahashi M, Oshimo H, Tsutsumi M, Yazawa K, Sugimura T, Nishimura S, Wakabayashi K, Taketo MM. Effects of docosahexaenoic acid (DHA) on intestinal polyp development in Apc delta 716 knockout mice. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2605-2607.
- 200-** Petrik MB, McEntee MF, Chiu CH, Whelan J. Antagonism of arachidonic acid is linked to antitumorigenic effect of dietary eicosapentaenoic acid in Apc Min/+ mice. *J Nutr* 2000; 130 (5): 1153-1158.

- 201-** Reddy BS, Burill C, Rigotty J. Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 487-491.
- 202-** Takahashi M, Fukutake M, Isoi T, Fukuda K, Sato H, Yazawa K, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinoma development by a fish oil component, docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis* 1997; 18: 1337-1342.
- 203-** Reddy BS, Sugie S. Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res* 1988; 48: 6642-6647.
- 204-** Davidson LA, Lupton JR, Jiang YH, Chapkin RS. Carcinogen and dietary lipid regulate ras expression and localization in rat colon without affecting farnesylation kinetics. *Carcinogenesis* 1999; 20: 785-791.
- 205-** Thun MJ, Namboodiri BS, Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1596.
- 206-** DuBois RN. Non steroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and colorectal cancer prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 65-71.
- 207-** Whelan J, Broughton KS, Kinsella JE. The comparative effects of dietary α -linolenic acid and fish oil on 4- and 5- series leukotriene formation in vivo. *Lipids* 1991; 26: 119-126.
- 208-** Rao CV, Reddy BS. Modulating effect of amount and types of dietary fat on ornithine decarboxylase, tyrosine protein kinase and prostaglandins production during colon carcinogenesis in male F344 mice. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1327-1333.
- 209-** Hansen-Petrik M, McEntee MF, Johnson BT, Obukowicz MG, Whelan J. Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not α -linolenic, conjugated linoleic or γ -linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc Min/+ mice. *J Nutr* 2000; 130: 2434-2443.

- 210-** Suzuki R, Noguchi R, Ota T, Abe M, Miyashita K, Kawada T. Cytotoxic effect of conjugated trienoic fatty acids on Mouse tumor and human monocytic leukemia cells. *Lipids* 2001; 36: 477-482.
- 211-** Yasui Y, Hosokawa M, Kohno H, Tanaka T, Miyashita K. Growth inhibition and apoptosis induction by all-trans-conjugated linolenic acids on human colon cancer cells. *Anticancer Res* 2006; 26: 1855-1860.
- 212-** Beppu F, Hosokawa M, Tanaka T, Miyashita K. Potent inhibitory effect of trans9, trans11 isomer of conjugated linoleic acid on the growth of human colon cancer cells. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 830-836.
- 213-** Yasui Y, Hosokawa M, Sahara T, Suzuki R, Ohgiya S, Kohno H, Tanaka T, Miyashita K. Bitter melon seed fatty acid rich in 9c,11t,13t conjugated linoleic acid induce apoptosis and up-regulates the GADD45, p53 and PPAR γ expression in human colon cancer cell Caco-2 cells. *Prostag Leukotri Ess* 2005; 73: 212-219.
- 214-** McCarty MF. Activation of PPAR γ may mediate a portion of the anticancer activity of conjugated linoleic acid. *Med Hypotheses* 2000; 55: 187-188.
- 215-** Kohno H, Suzuki R, Noguchi R, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Dietary conjugated linoleic acid inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 133-142.
- 216-** Suzuki R, Yasui Y, Kohno H. Catalpa seed oil rich in 9t,11t,13c conjugated linolenic acid suppresses the development of colonic aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rats. *Oncol Res* 2006; 16: 989-996.
- 217-** Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci* 2004; 95: 481-486.

- 218-** Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000; 83: 91-96.
- 219-** Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 402-413.
- 220-** Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K. Substituting dietary saturated fat for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy man and women. The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44: 312-319.
- 221-** Baur L, O'Connor L, Pan D, Kriketos A, Storlien L. The fatty acid composition of skeletal muscle membran phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. *Diabetes* 1998; 47: 106-112.
- 222-** Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, Kendall CW, Jenkins DJ. Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 165-176.
- 223-** Parillo M, Rivellese A, Ciardullo AV. A high monounsaturated fat low carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin dependent diabetic patients. *Metabolism* 1992; 42: 1371-1378.
- 224-** Garg A. High-monounsaturated fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(3 Suppl): 577-582.
- 225-** Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD. Nutrition principles and recommendations on diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Supp 1): 36-46.
- 226-** Takahashi Y, Ide T. Dietary n-3 fatty acids affect mRNA level of brown adipose tissue uncoupling protein 1 and white adipose tissue leptin and glucose transporter 4 in the rat. *Br J Nutr* 2000; 84: 175-184.
- 227-** Nettleton JA, Katz R. n-3 long chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 428-440.

- 228-** Stene LC, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large population-based, case-controlled study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1128-1134.
- 229-** Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, Fujimoto WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 supplementation in type II diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 276-281.
- 230-** Popp-Snijders C, Schouten JA, Heine RJ, van der Meer J, van der Veen EA. Dietary supplementation of ω -3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1987; 4: 141-147.
- 231-** Skurnick-Minot G, Laromiguiere M, Oppert JM, Quignard-Boulange A, Boillot J, Rigoir A, editors. Diabetes. Whole-body fat mass and insulin sensitivity in type 2 diabetic women: effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. 64th ADA Meeting; 2004 June 4th-8th; Orlando, USA; 2004.
- 232-** The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNU). Polyunsaturated fatty acid consumption may play a role in the onset and regression of microalbuminuria in well-controlled Type 1 and Type 2 diabetic people. A 7 year prospective, population based, observational multicenter study. *Diabetes care* 2004; 27: 1454-1457.
- 233-** Browning L. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity related disease. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 447-453.
- 234-** Connor W, Lin D, Colvis C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. *J lipid Res* 1996; 37: 290-298.
- 235-** van Marken Lichtenbelt W, Mensink R, Westerterp K. The effect of fat composition of the diet on energy metabolism. *Z Ernährungswiss* 1997; 36: 303-305.

- 236-** Hunter B, Donalt MC, Gibney MJ. The effects of acute and chronic administration of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on ethanol-induced gastric haemorrhage in rats. *Br J Nutr* 1992; 67: 501-507.
- 237-** Schepp W, Steffen B, Ruoff HJ, Schusdzarra V, Classen M. Modulation of rat gastric mucosal prostaglandin E2 release by dietary linoleic acid: effect on gastric acid secretion and stress-induced mucosal damage. *Gastroenterol* 1988; 95: 18-25.
- 238-** Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 98-102.
- 239-** Yehuda S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 254: 193-198.
- 240-** Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia* 2002; 43: 103-104.
- 241-** Yuen AW, Sander JW, Fluegel D. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: a randomized trial. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 253-258.
- 242-** Young C, Gean PW, Chiou LC, Shen YZ. Docosahexaenoic acid inhibits synaptic transmission and epileptiform activity in the rat hippocampus. *Synapse* 2000; 37: 90-94.
- 243-** Salem Jr N, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36: 945-959.
- 244-** Sontrop J, Campbell MK. Omega- 3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med* 2006; 42: 4-13.
- 245-** Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 48: 149-155.

- 246-** Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Rasanen P. Fish consumption and depression. The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *J Affect Disord* 2004; 82: 447- 452.
- 247-** Ziboh VA. In: Horrobin DF, Editors. Omega-6 essential fatty acids; Pathophysiology and roles in clinical medicine. New York: Alan Liss; 1989. p. 187-201.
- 248-** Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed pharmacot* 2002; 56: 215-222.
- 249-** Hung P, Gu JY, Kaku S, Yunoki S, Ohkura K, Ikeda I. Dietary effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid esters on lipid metabolism and immune parameters in Sprague-Dawley rats. *Biosci Biotechnol Bioche* 2000; 64: 2588-2593.
- 250-** McDonald MI, Graham I, Harvey KJ, Sinclair A. Antibacterial activity of hydrolysed linseed oil and linolenic acid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1981; 2: 1056.
- 251-** Kurihara T, Adachi Y, Yamagata M, Abe K, Akimoto M, Hashimoto H. Role of eicosapentaenoic acid in lipid metabolism in the liver, with special reference to experimental fatty liver. *Clin Ther* 1994; 16: 830-837.
- 252-** Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003; 38: 1529-1539.
- 253-** Association of Official Analytical Chemists, Official Methods of Analysis, 14th ed., Washington, DC: Association of Official Analytical Chemists, 1980.
- 254-** Velasco L, Goffman FD. Chemotaxonomic significance of fatty acids and tocopherols in Boraginaceae. *Phytochemistry* 1999; 52 (3): 423-426.

- 255-** Guil-Guerrero JL, Gomez-Mercado F, Rodriguez-Garcia I, Campra Madrid P, Garcia-Maroto F. Occurrence and characterization of oils rich in γ -linolenic acid (III): the taxonomical value of the fatty acids in *Echium* (Boraginaceae). *Phytochemistry* 2001; 58 (1): 117-120.
- 256-** Gunstone FD. γ -Linolenic acid –occurrence and physical and chemical properties. *Prog Lipid Res* 1992; 31: 145-161.
- 257-** Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog Lipid Res* 1992; 31: 163-194.
- 258-** Ratledge C. Microbial oils and fats: an assessment of their commercial potential. *Prog Ind Microbiol* 1982; 16: 19.
- 259-** Kamisaka Y, Yokochi T, Nakahara T, Suzuki O. Modulation of fatty-acid incorporation and desaturation by trifluoperazine in fungi. *Lipids* 1990; 25 (12): 787-792.
- 260-** Bembitsky VM, Rezanka T, Rozentsvet OA. Lipid composition of three macrophytes from the Caspian Sea. *Phytochemistry* 1993; 33: 1015-1019.
- 261-** Ucciani E. The potential source of gamma-linolenic acid: a review. *OCL* 1995; 2: 319-322.
- 262-** Carnat AP, Laurent P, Lamaison JL. The borage (*Borago officinalis*) seed oil: an interesting sources of gamma-linolenic acid. *J Pharm Belg* 1988; 43: 359-363.
- 263-** Guil-Guerrero JL, Garcia-Maroto F, Vilches-Ferron MA, Lopez-Alonso D. Gamma-linolenic acid from fourteen Boraginaceae species. *Ind Crop Prod* 2003; 18 (1): 85-89.
- 264-** Hudson JF. Evening primrose (*Oenothera* spp.) oil and seed. *J Amer Oil Chem Soc* 1984; 61: 540-543.
- 265-** Traitler H, Winter H, Richli U, Ingenbleek Y. Characterization of gamma-linolenic acid in *Ribes* seed. *Lipids* 1984; 19: 923-928.
- 266-** Lercker G, Cocchi M, Turchetto E. *Ribes nigrum* seed oil. *Riv Ital Sost Grasse* 1988; 65: 1-6.

- 267-** Morice IM. Seed fats of *Astelia* and *Collospermum*, family Liliaceae. J Sci Food Agric 1967; 18: 343-346.
- 268-** Morice IM. Seed fats of further species of *Astelia*. Phytochemistry 1975; 14 (5-6): 1315-1318.
- 269-** Collaa LM, Bertolina TE, Vieira Costab JA. Fatty acids profile of *Spirulina platensis* grown under different temperatures and nitrogen concentrations. Z Naturforsch 2004; 59c: 55-59.
- 270-** Diraman H, Koru E, Dibeklioglu H. Fatty acid profile of *Spirulina platensis* used as a food supplement. Israeli J Aquacul 2009; 61(2): 134-142.
- 271-** Erdemoğlu N, Kusmenoglu S, Vural M. γ -Linolenic acid content and fatty acid composition of Boraginaceae seed oils. Eur J Lipid Sci Technol 2004; 106: 160-164.
- 272-** Bağcı E, Bruehl L, Aitzetmüller K, Altan Y. Fatty acid and tocochromanol Pptterns of some Turkish Boraginaceae. Nordic J Botany 2004; 22 (6): 719-726.
- 273-** Özcan T. Analysis of the total oil and fatty acid composition of seeds of some Boraginaceae taxa from Turkey. Plant Syst Evol 2008; 274: 143-153.
- 274-** Curini M, Epifano F, Genovese S, Menghini A, Altinier G, Tubaro A, Menghini L. Fatty acids profile and antiinflammatory activity of *Nonea setosa* R. et S. Phytother Res 2006; 20: 422-423.
- 275-** Guil-Guerrero JL, Garcia Maroto FF, Gimenez Gimenez A. Fatty acid profiles from forty-nine plant species that are potential new sources of γ -linolenic acid. JAOCS 2001; 78: 677-684.

9.TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, özverili ve anlayışlı yaklaşımlarıyla çalışmamı yürütebilmemde bana her konuda destek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI'ya,

Çalışmama verdiği destek ve ilgiden dolayı Prof.Dr.Turhan BAYKAL'a,

TÜBİTAK imkanlarından faydalanılarak GC-MS analizlerinin yapılmasına olanak sağlayan Dr.Ahmet Ceyhan GÖREN'e,

Tez hazırlıklarımın her aşamasında yardımını esirgemeyen, bilgilerini paylaşan ve manevi destek veren arkadaşım Uzm.Ecz.Selen POLAT'a,

Eğitim ve öğretim hayatımın her aşamasında gösterdikleri hoşgörü, fedakarlık, güven ve destek için sevgili babam Ruhi AKGÖÇ ve annem Gönül AKGÖÇ'e,

Gösterdiği sonsuz sevgi, sabır, fedakarlık ve anlayışla hep yanımda olan sevgili eşim Sercan BÖCEKÇİ'ye,

TEŞEKKÜR EDERİM.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Mine

Soyadı : Akgöç Böcekci

Doğum Yeri-Tarihi : Ankara-Etimesgut, 13.01.1984

Eğitimi : Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
(2002-2006)
Ankara Gazi Anadolu Lisesi (1995-2002)
Ankara Sincan 100. Yıl İlköğretim Okulu (1990-1995)

Yabancı Dil : İngilizce

Çalıştığı Yer : Sağlık Bakanlığı-İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü-
Kalite Kontrol Daire Başkanlığı-
Kalite Şube Müdürlüğü

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikler: