

Yağ Asitleri ve Antioksidanlar

Fatty Acids and Antioxidants

Emrah YEŞİL,^a
Ahmet ÇELİK^a

^aKardiyoloji AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 29.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 19.06.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ahmet ÇELİK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD,
Mersin, TÜRKİYE
ahmetcelik@mersin.edu.tr

ÖZET Beslenme ve sağlık arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Kalp-damar hastalıklarının da içinde yer aldığı kronik hastalıkların ortaya çıkmasında dengesiz beslenmenin payı büyüktür. Toplumlarda kalp-damar hastalıklarından ölüm ilk sırayı almaktadır. Diyet değişiklikleri ile kardiyovasküler hastalıklardan korunmada, diyetteki yağ içeriği ve yağ asidi bileşimi 1950'lerden beri ilgi odağı olmuştur. Korunmada diyetin yağ asidi bileşimi toplam yağ içeriğinden daha önemli olup diyetle doymuş yağ asitlerinin yerini çoklu doymamış yağ asitleri almalıdır. Trans-doymamış yağ asitleri mümkün olduğunca azaltılmalı tercihen işlenmiş gıdalarla hiç alınmamalıdır. Organizmada, oksijen kullanımı sırasında eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküller oluşur. Serbest radikaller adı verilen bu moleküller hücre yapısını bozar. Serbest radikallerin oluşumu, yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon ve çevre kirliliği gibi nedenlerle başlamakta ve artmaktadır. Serbest radikaller kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet ve diğer pek çok hastalığa davetiye çıkarmaktadır. İnsan vücudunda bunu engelleyebilecek antioksidan savunma sistemi mevcut olsa da karşılaşılan çevresel etmenler bu savunma direncini düşürmekte ve çoğu kez yetersiz bırakmaktadır. Zayıflayan antioksidan savunma sistemlerimizi doğal ve dengeli beslenerek güçlendirebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Antioksidanlar; yağ asitleri, esansiyel

ABSTRACT There is a powerful relationship between nutrition and health. Malnutrition plays a major role in the occurrence of chronic diseases including cardiovascular diseases. The death from cardiovascular diseases ranks the first place among people. Dietary fat content and fatty acid composition have been the center of the attraction since 1950's within prevention of cardiovascular diseases by dietary changes. Fatty acid composition of diet is more important than dietary fat content. Saturated fat should be replaced with polyunsaturated fatty acids in nutrition. Trans-unsaturated fatty acid should be reduced as much as possible, preferentially should not be taken from processed foods. In organisms, atoms or molecules that contain unpaired electrons are formed in the course of oxygen utilization. These molecules called "free radicals" are harmed the cell composition. The formation of free radicals begins and accelerates with some factors such as fatty diets, unhealthy nourishment, smoking, medicine cure, alcohol, radiation, and environmental pollution. Free radicals is inviting heart and circulatory diseases, cancer, diabetes and many other disease. Although, it may prevent the antioxidant defense system in the human body, environmental factors encountered the resistance of the defense reduce, and often leaves insufficient. We can strengthen our weakened antioxidant defense system with natural and balanced diet.

Keywords: Antioxidants; fatty acids, essential

YAĞ ASİTLERİ

Lipidler başlıca basit lipidler, kompleks lipidler, lipid prekürsörleri ve türevleri olarak gruplandırılır.

1. Basit lipidler: Yağlar, mumlar

2. Komplekslipidler: Fosfolipidler, Glikolipidler, Diğer kompleks lipidler (Lipoproteinler, aminolipidler)

3. Lipid prekürsörleri ve türevleri: Yağ asitleri, gliserol, steroidler, keton cisimler, yağda çözünen vitaminler, hormonlardan oluşmaktadır.¹

Yağ asitleri alifatik karboksilik asitler olup serbest halde veya gliserol ile esterleşmiş halde bulunurlar. Yağ asitleri karbon sayılarına göre; 2-4 karbonlu yağ asitleri kısa, 6-10 karbonlu yağ asitleri orta, 12-26 karbonlu yağ asitleri uzun, 26 dan fazla karbonlu yağ asitleri çok uzun zincirli olarak adlandırılır.¹ Yağ asitlerinin sentezi ve onların gliserol ile esterleşip trigliserid (triacilgliserol) oluşturmaları sıklıkla karaciğerde gerçekleşmektedir. Yağ asidi sentezinde başlıca karbon kaynağı diyetle alınan karbohidratlar olup glukozdan köken alan asetil KoA'nın NADPH, ATP, Biotin, Pantotenik asit (Vitamin B5), Mangan, CO₂ gibi bir çok ko-faktörün rol aldığı bir dizi kimyasal reaksiyon sonrası oluşan ana ürün olan Palmitat (16 karbonlu doymuş yağ asiti) tan bir seri uzama ve desaturasyon reaksiyonu sonucu diğer yağ asitleri meydana gelmektedir.¹

İnsanlarda yağ asitleri genellikle çift sayılı karbon atomlarına sahiptir. 16-20 karbon atomu uzunluğunda doymuş veya doymamış halde bulunurlar. Doymamış (ansatüre) yağ asitleri bir veya daha fazla çift bağ içerir. Monoansatüre asitlerde bir çift bağ, poliansatüre asitlerde iki veya daha fazla çift bağ bulunur. Yağ asitleri tanımlanırken karbon sayısına ve çift bağların pozisyonuna göre tanımlanırlar. İnsanlarda desaturazlar bir yağ açıl KoA'nın 9-10. pozisyonuna ve 9. karbonla karboksil grubu arasındaki aralıklara çift bağ ekleyebilir. 10. karbon sonrası karbon atomları arasında çift bağ yapamaz. Bu yüzden linoleik asit (18:2 $\Delta^{9,12}$) ve alfa-linolenik (18:3 $\Delta^{9,12,15}$) asit esansiyel olup dışardan alınması gerekmektedir.²

İnsan vücudu, bu iki tanesi hariç, ihtiyaç duyduğu bütün yağ asitlerini kendi oluşturabilir. Bunlarda bitki ve balık yağlarında bol miktarda bulunurlar. Vücutta yapılmadıkları ve besin yoluyla alınmaları gerektiğinden esansiyel yağ asitleri

olarak adlandırılırlar. Esansiyel yağ asitleri prostaglandin adlı bileşiklerin oluşumunda kullanılırlar. Prostaglandinler kan basıncı, hemostaz, kan lipit seviyeleri, bağışıklık ve enfeksiyona bağlı inflamasyon tepkilerini denetlerler.³ İnsanda diyeter yağ ve kolesterolün değişen oranlarının tüketilmesine serum kolesterol düzeyi cevabını kantifiye edildiği çalışmalarda doymuş yağ asitlerinin kolesterolü yükseltmede çoklu doymamış yağ asitlerinin kolesterolü düşürmedeki etkisinden iki kat daha potent olduğu gösterilmiştir.⁴ Diyetteki major doymuş yağ asitleri laurik asit (C12:0), miristik asit (C14:0), palmitik asit (C16:0), ve stearik asit (C18:0)'tir. Bunlar çift bağ içermeyip oda ısısında katıdırlar. Doymuş yağ asitlerinden zengin major gıdalar primer olarak et yağı, yağlı süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı gıdalar ve hindistan cevizi, hurma ve sebze yağı gibi bazı seçilmiş bitkisel yağlardır. Yapılan bir çok klinik çalışma sonrası diyetteki doymuş yağ oranının azaltılması ile LDL-K (Düşük dansiteli lipoprotein) de azalma olduğu izlenmiştir.⁵ Çoğu çalışma doymuş yağları totalde incelemesine rağmen, doymuş yağlar arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Hayvansal yağlardaki en bol bulunan ikinci doymuş yağ olan stearik asit (C18:0) kolesterol yükseltici yağ asidi değildir ve oleik aside göre LDL kolesterolde artış yapmaz.⁶ Doymuş yağ asidi alımının azaltılması ile serum kolesterol düzeyindeki azalmanın koroner kalp hastalığını (KKH) azalttığının delili 6356 hastayı içeren 6 güçlü diyet çalışmasının incelendiği Gordon'un meta-analizinde gösterilmiştir. Bu meta-analiz doymuş yağ asidi alımını azaltarak serum kolesterol düzeyini azaltmanın KKH'ı %24 oranında önemli derecede azalttığını göstermiştir.⁷

Epidemiyolojik, klinik ve mekanistik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, beslenmede doymuş yağ asitleri toplam enerji alımının <%10'unu oluşturmalı ve trans-doymamış yağ asitleri ise toplam enerjinin <%1'ini oluşturmalıdır.⁹ Doymuş yağ asitlerinden kaynaklanan enerji tüketiminin %1'inin doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesiyle, KKH riskinin %2-3 oranında azaldığını tutarlı olarak göstermektedir.⁸ Aynı bulgu karbohidrat ve tekli doymamış yağ asitleri ile değiştirildiği zaman elde edilememiştir. Bu nedenle, doymuş yağ asidi alı-

mını çoklu doymamış yağ asitleri ile değiştirerek, enerjinin en fazla %10'una düşürmek KVH'nın diyetle önlenmesinde önemlidir.¹⁰

Doymuş yağ asitleri tek kolesterol yükseltici yağ asitleri değildir. Trans yağ asitleri (TFA) ette ve geviş getiren hayvanlardaki fermentasyon ürünleri olarak sağlanan yağlı süt ürünlerinde ve kısmen hidrojene olmuş ürünlerde bulunurlar. En yaygın TFA'yi oleik asidin bir trans izomeri olan margarin, tereyağı, peynir, fırınlanarak işlenmiş bisküvi, kırtarıma için kullanılan bitkisel yağlarda bulunan elaidik asittir. Yapılan beslenme çalışmalarında enerjinin %7,7'si veya daha fazlası TFA olarak alındığında bu total kolesterol, LDL-K, Lp (a)'da artma, HDL-K' de azalma yapmaktadır, fakat düşük doz alımlarda HDL-K de mutlak bir düşüş ve Lp (a) da artma yapmamaktadır.¹¹ Trans yağ asitleri enerjisinin %1'inin doymuş, tekli doymamış veya çoklu doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi toplam kolesterol/HDL kolesterol oranını sırasıyla 0,31, 0,54 ve 0,67 azalır.¹⁰ Prospektif kohort çalışmalarının bir meta-analizi, ortalama olarak, enerjisinin %2'si oranında daha yüksek bir trans yağ asidi alımının KKH riskini %23 artırdığını göstermiştir.¹² Trans izomeri alımının yaş ve total enerji alımı ile düzeltilmesi ile koroner arter hastalığı (KAH) sıklığındaki azalmanın ilişkili olduğu saptanmıştır.¹³ Beyaz ekmek, kek, margarin gibi major TFA kaynaklarının tüketiminin yüksek KAH riski ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir.

Doymamış yağ asitleri diyetdeki doymuş yağ asitleri ile değiştirildiğinde LDL-K düzeyini düşürürler.¹⁴ Yağ asitleri tekli doymamış yağ asidi (MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) olarak ayrılır ve daha fazla doymamış bir yağ asidi oda ısısında daha fazla sıvı olma eğilimindedirler. PUFA'lar homojen bir grup değildir ve karbon zincirinin terminal ucundan itibaren ilk çift bağının pozisyonuna göre iki gruba ayrılırlar. N-6 PUFA'lara örnek mısır, ayçiçeği, susam ve pamuk yağlarıdır. Major n-6 PUFA olan linoleik asit (18:2) vücutta sentezlemeyen 18 karbonlu esansiyel bir yağ asididir. Linoleik asit normal immün cevap için gereklidir ve esansiyel yağ asidi yetmezliği T ve B hücre aracılı yanıtları bozar.¹⁵ Esansiyel bir yağ asidi olmasına rağmen, yüksek miktarda n-6

PUFA kullanımına karşı farklı uyarılar mevcuttur. Klinik bir çalışmada aşırı PUFA alımının kilo artışı ve kolelitiazis gibi istenmeyen yan etkilere yol açtığı bununla beraber başka bir klinik çalışmanın 10,5 yıllık takibinde erkeklerde yüksek PUFA alımının hiçbir yan etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{16,17}

Oleik asit MUFA'nın cis formunun temsilcisi olup yaygın olarak kanola, zeytinyağı, badem yağı, yer fıstığı yağında bulunur. MUFA'lar diyet eklendiğinde HDL-K'ü düşürmemenin yanında en önemlisi, MUFA'dan zengin diyetli kişilerden izole edilen LDL-K, poliansature yağ asitlerinden (PUFA) zengin diyetli kişilerden izole edilen LDL-K'e göre oksidasyona daha az duyarlıdır.¹⁸ Beslenme çalışmaları yüksek karbohidratlı diyetin TG yükselmesi, HDL-K düşüş yaptığı buna karşın MUFA diyetinin buna yol açmadığı belirtilmiştir.¹⁹ MUFA diyet PUFA diyetle karşılaştırıldığında lipid düzeylerinde önemli bir değişikliğin olmadığı, yüksek MUFA diyetlerinin düşük doymuş yağ asitli diyetlere benzer şekilde LDL-K'yı %14 düşürdüğü gözlenmiştir.²⁰

Fındık ve ceviz tüketimi ile KAH riski arasında tutarlı tersine bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fındık ve cevizdeki yağlar LDL-K'yı düşüren ya MUFA'ya da PUFA yağlarıdır. Nurses Health Study verilerinden normal diyetdeki karbohidrata denk enerji yerine bir avuç fındık-ceviz ile değiştirilmesinin KAH riskinde %30 azalma ile ilişkili olduğunu ve doymuş yağlar yerine fındık ve ceviz yağının konmasının riskte %45 azalma ile ilişkili bulunduğu hesaplanmıştır. Tabiki buradaki olay fındık-cevizin doymuş yağ yerine konması olup diyetin kalori yoğunluğunda artmaya neden olacak şekilde diyet eklemek değildir.²¹ N-3 çoklu doymamış yağ asitleri (Omega -3 yağ asitleri) deniz yağları olarak bilinirler. Yağlı balık n-3 PUFA'ların zengin kaynağıdır. Balık yağı kapsülleri olarak alındığında, n-3 PUFA'lar doza bağlı bir şekilde trigliserid (TG) düzeylerini düşürürler. HDL-K'yı hafifçe artırır. n-3 PUFA'ların günde 2-3 gr dozlarda TG'ler üzerine etkisi belirgindir ve bunlar ciddi trigliserid yüksekliği olan kişilerin tedavi stratejilerinin bir bölümü olarak önerilmektedir.²²

Omega -3 yağ asitleri TG ve LDL-K düzeylerini düşürerek, trombotik yatkınlığı azaltarak, endotel disfonksiyonunu iyileştirerek ve lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak ölümcül kardiyak aritmileri önleyerek kalp hastalıkları riskini azaltır. Balık tüketimi ve daha düşük KAH olayları çalışmaları tümüyle tutarlı olmamasına rağmen ortaya çıkan klinik çalışma verileri omega -3 yağ asidi kaynaklarının tüketilmesinin klinik yararını telkin etmektedir.²² Kan omega -3 yağ asitleri düzeyi erkeklerde ani kardiyak ölüm riskinde azalma ile ilişkilidir.²³ The Diet and Reinfarction (DART) çalışması MI geçirdikten sonra balık yemesi önerilen erkeklerde plasebo grubuna göre tüm nedenlere bağlı ölümlerde %29 azalma olduğu gösterilmiştir.²⁴ Yararlı etkinin mekanizması lipid düzeylerinden bağımsızdır. Yine başka bir çalışmada (GISSI) MI sonrası 875 MG balık yağı kapsüllerinin tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan stroğun primer kümülatif sonlanımı azalttığını, E vitamininin bunu yapmadığı gösterilmiştir.²⁵

Haftada bir yağlı-balık yemeğinin eşdeğeri potansiyel olarak karşıabilecek diğer faktörlerin etkisi düzelttikten sonra primer kardiyak arrest riskinde %50 azalma ile ilişkili bulunmuş olup bu bulgular n-3 PUFA 'ların miyokardiyal iskemide ventriküller fibrilasyona duyarlılık üzerinde önemli rolü olduğunu gösteren deneysel verilerle uyumlu olduğu izlenmiştir.²⁶ Omega -3 grubunun temsilcileri olan EPA ve DHA 'nın serum kolesterol seviyeleri üzerinde bir etkileri yoktur, ama KKH ölümlerini ve daha az oranda inme mortalitesini azalttıkları gösterilmiştir.⁹ American Heart Association (AHA) tarafından yapılan omega-3 yağ asidi önerilerinde KAH olmayan hastalarda haftada 2 kez tercihen yağlı balık yenmesi KAH tespit edilmiş hastaların günde 1 gr EPA (eikosopentanoik asit) ve DHA (dokosaheksanoik asit) tüketilmesi, trigliserid düşürülmesi gereken hastaların hekim kontrolünde kapsül olarak 2-4 gr/gün EPA+DHA alınması önerilir.²²

GISSI-HF PUFA çalışmasında, EF ≤%40 (veya EF>%40 ise, son bir yıl içerisinde KY nedeniyle hastane yatışının olması) ve NHYA sınıf II-IV belirtileri olan 6975 hasta, ACE inhibitörü/ ARB

(%94'ünde), beta-bloker (%63'ünde) ve spironolaktondan (%40'ında) oluşan standart tedaviye ek olarak, plasebo ve günde 1 gr n-3 PUFA preparatı grubuna randomize edilmiştir. Ortalama izlem süresi 3.9 yıldır. Düzeltilmiş bir analizde n-3 PUFA tedavisiyle ölüm ya da kardiyovasküler nedenli hastane yatıştan oluşan ko-primer birleşik sonlanımda %8 RRR saptanmıştır (düzeltilmiş P=0,009). KY nedeniyle hastane yatışlarında azalma olmamış, ancak kardiyovasküler mortalitede %10 RRR (düzeltilmiş P=0,045) ve kardiyovasküler nedenli hastane yatışlarında %7 RRR (düzeltilmiş P=0,026) görülmüştür.²⁷ Bu veriler doğrultusunda Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzunda bir n-3 PUFA preparatı ACEİ veya ARB, beta bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonisti tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için sınıf IIB kanıt düzeyi B olarak verilmesi önerilir.

ANTİOKSİDANLAR

Oksijen hayat için esansiyel olup, oksijenin (O_2) 'nin elektron yapısı bir elektron alarak indirgenmesine ve hücre hasarına neden olabilen oksijen radikallerinin oluşmasına müsait bir yapıdadır. Bir radikal dış orbitalinde esterleşmemiş elektron içerdiği sürece reaktif bir moleküldür. Bu molekül kendi dış yörüngesini tamamlamak için diğer bir molekülden bir elektron kaldırarak bir dizi reaksiyonlar başlatır. O_2 ye elektronların transferi sırasıyla süperoksid anyonu (O_2^-), kısmen indirgenmiş hidrojen peroksit (H_2O_2) ve serbest hidroksil radikali (OH^-) oluşumuna neden olur. Oksijenin suya indirgenmesindeki bu ara maddelerden en tehlikelisi hidroksil radikali olup lipid peroksidasyonuna ve diğer toksik radikallerin oluşumuna neden olur. Hidrojen peroksidin kendisi bir serbest radikal değildir fakat Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonları ile Fe^{+2} veya Cu^{+2} varlığında hidroksil radikale çevrilir. Hücre içi oksijen radikallerinin başlıca kaynağı mitokondrial elektron transport zinciridir. Toksik oksijen parçacıkları ayrıca peroksidomlarda, endoplazmik retikulumda ve makrofajlarda fagositoz esnasında da oluşur.²⁸ Serbest radikaller adı verilen bu moleküllerin oluşumu,

yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, ve çevre kirliliği gibi nedenlerle başlamakta ve artmaktadır. Bu radikallerin zararlı etkilerini önlemede başlıca süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz enzimleri ve vitamin E, vitamin C ve β karoten rol oynamaktadır.

Koroner aterosklerozda görülen erken lezyonların başlangıcındaki esas basamak olarak arter duvarındaki hücrelerce LDL' nin oksidasyonunun ileri sürülmesinden beri E vitamini, C vitamini ve β -karoten gibi antioksidan vitaminlere ilgi büyük olmuştur.²⁹ Değişen lipid düzeylerine ilaveten sigara içme LDL'yi oksidasyona daha fazla eğilimli kılar. Aktif ve pasif sigara içenler daha fazla oksidize LDL ve lipid peroksidasyon ürünü düzeylerine sahiptir. Oksidize LDL makrofajlarca hızlıca fagozite edilir ve aterosklerotik lezyonlardaki köpük hücreler oluşur. Aterojenik lipid profiline yol açan insülin rezistansı da tütün içimiyle artmıştır.³⁰ Aktif ve pasif sigara içicilerde inflamatuvar markerler artmıştır. İnflamasyon günümüzde aterosklerotik oluşumda anahtar bir etap olarak tanımlanmıştır.³¹ Tütün içimine maruz kalmayla yükseldiği gösterilen inflamatuvar markerler lökosit sayısı, akut faz reaktanları (fibrinojen, C- reaktif protein) interlökin -6 ve tümör nekrozis faktörü içerir. Pasif sigara içenlerde gözlenen artış aktif sigara içenlerde gözlenenle aynı veya bazen daha fazladır. Bu inflamatuvar durum sigara içme bırakıldıktan sonra azalır.³² Sigara içen ve pasif içiciler oksidatif stresin artmış markerine sahiptirler. Normalde oksidatif stres respirasyon esnasında üretilen serbest radikallerden sonuçlanır. Oksidasyondan LDL ve kan damarlarını korumak için vücut folat, C vitamini ve beta- karoten gibi antioksidanları kullanır. Sigara içenler ve pasif içiciler daha düşük antioksidan düzeylerine sahip bulunmuşlardır.³³ Bu olayda tütün içmenin zararlı etkileri 2 yoldan etkiler. Birincisi tütün içimi serbest radikallerin kaynağıdır. İkincisi, oksidatif hasara karşı vücudun normal olarak ürettiği antioksidan düzeylerinde azalmaya yol açarlar.

Glutatyon peroksidaz düşük konsantrasyonda oluşan peroksidin temizlenmesini sağlar. Glutatyon peroksidazın selenyum bağımlı ve selenyum bağımsız olmak üzere 2 tipi mevcuttur. Selenyum ba-

ğımlı formu hem hidrojen peroksidin hem de lipid hidro peroksitlerinin metabolizmasında yer alırken, selenyum bağımsız tipi sadece lipid hidroperoksitlerini metabolize etmektedir.²⁸ Antioksidan reaksiyonlarda rol alan, glutatyon peroksidazın ko-faktörü olan selenyum eksikliği Keshan hastalığı olarak bilinen bir dilate kardiyomiyopati tipine neden olur. Ancak HIV pozitif kardiyomiyopati hastalarda ve kronik parenteral besin alan kişilerde de görülmektedir. Selenyum esansiyel bir mineraldir ve eksikliği glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma ile sonuçlanır. Bunun sonucunda miyosite doğrudan toksik etkide bulunan serbest radikaller artar. Keshan hastalığında selenyum replasmanı ventikül disfonksiyonunu geriletebilir.

C vitamini suda çözünür bir vitamin olup sebze ve meyvelerde yaygın bulunur, fakat pişirme C vitamini kaybına neden olur. Askorbik asit, insanda L-gulonolakton oksidaz enzimi olmadığından sentelenemez ve dışardan alınması gereklidir. Aktif vitamin C askorbik asitin kendisi olup bileşikleri indirgeme yeteneğine sahip bir indirgeyici ajandır. Kollajen sentezinde, katekolamin sentezinde (tirozinden epinefrin sentezinde), steroid hormonların sentezinde, demirin emiliminde, protein C ve protein S sentezinde, indirgeyici özelliği ile antioksidan olarak fonksiyon görür.³⁴ Ayrıca C vitamininin hipertansif hastalarda epikardiyal koroner arterlerde nitrik oksit üzerinden endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gözlenmiştir.³⁵

A vitamini prekürsörü olan β karoten düşük oksijen basıncındaki dokularda peroksi serbest radikallerini etkisizleştiren bir antioksidandır ve β karotenin başlıca taşıyıcısı düşük dansiteli lipoproteindir (LDL).³⁶ β -karoten yağda çözünürdür. Gıdasal kaynakları başlıca havuç ve brokolidir. β -karoten takviyesini kullanan geniş bir klinik çalışma kanser ve kardiyovasküler hastalık üzerine hiçbir yararlı etkisi olmadığını göstermiştir.³⁷

Tokoferol (E vitamini) çeşitli şekillerde bulunur. α -Tokoferol doğada en fazla bulunan ve biyolojik aktivitesi en fazla olan şeklidir. E vitamini antioksidan etkisini yüksek oksijen konsantrasyonlarında gerçekleştiren en önemli doğal antioksi-

dandır. LDL üzerinde taşınan ve güçlü yapıda bir antioksidan olan E vitamininin gıdasal kaynakları çekirdek yağları, fındık-ceviz, avokado, yumurta ve yeşil sebzelerdir. Selüler ve subselüler membran fosfolipidlerini içeren polianstüre yağ asitlerinin peroksidasyonuna karşı ilk savunma basamağını oluşturur. E vitamini ve selenyum sinerjistik olarak etki yapar ve lipid peroksidlerine karşı birbirlerinin etkisini güçlendirir. Fazla miktarda poliansatüre yağla beslenenlerde E vitamini ihtiyacı artar.³⁶ National Health and Nutrition Examination Survey'in 1999-2000 dönemi kesitsel bir analizinde E vitamini kullanımının yaygın olduğu ve erişkinlerin %11'inin E vitamini kullandığı saptanmıştır. Ancak bu analizde antioksidan vitaminlerin kullanımının kardiyovasküler riski azaltmada etkin olduğu gösterilememiştir.³⁸ Gerçek randomize kontrollü çalışmaların verilerini kullanarak E vitamini takviyesi ile total mortalite arasındaki doz bağımlı ilişkinin incelendiği meta-analizde sadece yararlı olmadığını göstermekle kalmayıp aynı zamanda 400 IU üzerindeki E vitamini düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.³⁹ Ancak bu çalışmaların kronik hastalığı bulunan erişkinlerde yüksek dozu test etmesi önemli bir açıktır, bu nedenle bu metaanalizin bulguları genel popülasyona kolayca genellenemeyebilir.

E vitamini, karotenoitler ve C vitamini alımıyla ilgili 9 ileriye dönük kohort çalışması 10

yıllık sürede KAH olayları ile ilişkisini incelemek için bir araya toplanmıştır. Başlangıçta KKH olmayan 293,172 kişi arasında sadece yüksek doz C vitamininin C vitamini almayanlardakinin aksine KKH olaylarını önemli derecede azalttığı görülmüştür.⁴⁰ Vakaların ya 800 IU E vitamini, 1 gr C vitamini, 25 mg doğal β karoten ve 100 mg selenyum-simvastatin-niasin kokteyli yada plasebo içeren kombinasyona 2x2 dizaynda randomize edildiği HATS çalışmasında antioksidanların bir arada kullanımı ile ilişkili bir ihtiyat görülmüştür. Vitamin kokteyli alan bu tür hastalarda anjiyografik yararlarla paralel bir şekilde simvastatin + azaltılmış niasin tedavisinde görüldüğü gibi HDL' de koruyucu artış görülmüştür.⁴¹ Günümüzde bilimsel veriler KKH'ın tedavisi ve korumasında vitamin takviyesinin kullanımını desteklememektedir.⁴²

Sonuç olarak KKH riskini azaltmak için yaşam tarzı ve diyetle ilgili en iyi öneri nasıl yapılabilir sorusuna basitçe kilo alımı ve obeziteden kaçınmak için kalori alımı/enerji dengesinde dikkatli olunmalı, hayvansal yağ ve yağlı süt ürünlerinden uzak durulmalı, omega 3 yağ asitleri ve yüksek lif kaynaklarına yönelmeli, fiziksel aktiviteye göre kalori alınması önerilmeli, hücrede oksidan stres oluşturulan yağlı diyet, sigara, ilaç kullanımı, alkol, radyasyon gibi faktörlerden mümkün olduğunca uzak durulması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Yağ asitlerinin biyosentezi, Dikmen N, Özgünen T, eds. Harper Biyokimya. 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p.230-7.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Doymamış yağ asitleri ve Eikozanoidlerin metabolizması, Dikmen N, Özgünen T, eds. Harper Biyokimya. 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p.250-8.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Fizyolojik öneme sahip lipidler. Dikmen N, Özgünen T, editörler. Harper Biyokimya. 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p.160-71.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. Lancet 1957;273 (7003):959-66.
- Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, McCann BS, Knopp RH. Lipoprotein lipid response to the National Cholesterol Education Program step II diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(2):375-82.
- Grundey SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. Am J Clin Nutr 1994; 60(6Suppl):986S-990S.
- Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM. Lowering cholesterol in high-risk individual and populations. New York: Marcel Dekker, 1995:33.
- Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr 2011;93(4):684-8.
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation 2004;109(22):2705-11.
- Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. Eur J Clin Nutr 2009;63 Suppl 2:S22-33.
- Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME, Podczasy JJ. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. Am J Clin Nutr 1994;59(4):861-8.

12. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1601-13.
13. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, et al. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993;341(8845):581-5.
14. Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein[a] levels in humans. *J Lipid Res* 1992;33(10):1493-501.
15. Erdman JW Jr. Control of serum lipids with soy protein. *N Engl J Med* 1995;333(5):313-5.
16. Sturdevant RA, Pearce ML, Dayton S. Increased prevalence of cholelithiasis in men ingesting a serum-cholesterol-lowering diet. *N Engl J Med* 1973;288(1):24-7.
17. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200(2):177-82.
18. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993;91(2):668-76.
19. Grundy SM Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 1986;314(12):745-8.
20. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(11):1917-27.
21. Hu FB, Stampfer MJ. Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1(3):204-9.
22. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106(21):2747-57.
23. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, Ma J. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346(15):1113-8.
24. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2(8666):757-61.
25. 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(9177):447-55.
26. Billman GE, Hallaq H, Leaf A. Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(10):4427-30.
27. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1223-30.
28. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, Al ve Ak Kan hücreleri, Dikmen N, Özgünen T, eds. Harper Biyokimya, 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p.763-779.
29. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320(14):915-24.
30. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993;329(4):247-56.
31. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(9):1413-8.
32. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E Jr. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984;311(15):953-9.
33. Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):160-6.
34. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Suda çözünür vitaminlerin yapısı ve işlevi, Dikmen N, Özgünen T, eds. Harper Biyokimya, 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004. p.627-641.
35. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin c improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997;96(5):1513-9.
36. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Yağda çözünür vitaminlerin yapısı ve işlevi, Dikmen N, Özgünen T, eds. Harper Biyokimya, 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p.642-652.
37. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334(18):1150-5.
38. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361(9374):2017-23.
39. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):37-46.
40. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1508-20.
41. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345(22):1583-92.
42. Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL; Nutrition Committee of the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;110(5):637-41.