TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERUM YAĞ ASİT PROFİLİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

BENGÜ ÇETİNKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. SAİME BATIREL

2021-İSTANBUL

TEZ ONAYI

BEYAN

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

Bengü Çetinkaya

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgilerini ve kıymetli zamanını esirgemeyen, bana yol gösteren ve her koşulda destek olan tez danışmanım **Doç.Dr. Saime BATIREL**'e,

Tezime ait çalışma grubu örneklerinin toplanması ve tezimin klinik sürecinde yardımlarından dolayı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen **Prof. Dr. Nesrin KARTAL ÖZER, Prof.Dr. Betül YILMAZ, Prof Dr. Goncagül HAKLAR, Prof. Dr. Süha YALÇIN, Prof. Dr. Önder ŞİRİKÇİ, Dr. Öğr. Gör. Erdi SÖZEN, Dr. Öğr. Gör. Ayşe Mine YILMAZ, Dr. Öğr. Gör. Ali Şahin** ve **Şenol YOLCU**'ya,

Tez çalışmam boyunca her zaman manevi desteklerini hissettiğim değerli arkadaşlarım **Elif Didem AYKILIÇ, Buşra SEÇEN, Diana SARI** ve kedim **Omega**'ya,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisansım boyunca da yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini sonsuz sevgileri ile veren sevgili babam Mehmet Emin, annem Yeşim ve kardeşim Buğra'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TYL-2020-10128 nolu proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

ŞEKİLLER xi

1. ÖZET 1

2. SUMMARY 2

3. GİRİŞ VE AMAÇ 3

4. GENEL BİLGİLER 5

4.1. Koroner Arter Hastalığının Tanımı 5

4.2. Koroner Arter Hastalığının Tarihçesi 5

4.3. Koroner Arter Hastalığının Sıklığı 5

4.4. Koroner Arter Hastalı İçin Risk Faktörleri 6

4.5. Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi ve Ateroskleroz 12

4.6. Koroner Arter Hastalığı ve Lipoproteinler 15

4.7. Yağ Asitleri ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi 17

5. GEREÇ VE YÖNTEM 28

5.1. Hastaların Anamnez Bilgilerinin Toplanması 28

5.2. Koroner Angiografik Data ve Gensini Skorlaması 29

5.3. Kan Örneklerinin Toplanması Ve Plazma/Serum Örneklerinin Eldesi 30

5.4. Serumda Lipoproteinlerin Miktarının Ölçülmesi 30

5.5. Plazmada Yağ Asitlerinin Ölçülmesi 30

5.6. İstatistik Analizler 32

6. BULGULAR 33

6. 1. Hastaların Cinsiyet Durumlarına Göre Değerlendirilmesi 33

6. 2. Hastaların Serum Yağ Asit Miktarları İle Lipit/Lipoprotein Seviyeleri Arasındaki Korelasyon 36

6. 3. Hastaların Koroner Arter Hastalığı Durumuna Göre Değerlendirilmesi 38

6. 4. Hastaların Gensini Skorlarına Göre Değerlendirilmesi 43

7. TARTIŞMA ve SONUÇ 47

8. KAYNAKLAR 55

9. EKLER 75

9.1. Ek-1 (Etik Kurul Onayı) 75

9.2. Ek-2. (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu) 76

9.3. Ek-3. (Anamnez Formu) 77

9.4. Ek-4 (Özgeçmiş) ..... **Error! Bookmark not defined.**

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
µm	Mikromol
rpm	Dakikada devir sayısı
S	Nitel değişken sayısı
SS	Standart Sapma
$\bar{x}$	Ortalama
Δ	Delta

KISALTMALAR

AA	Araşidonik Asit
ALA	alfa-Linolenik Asit
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DHA	Dokozahekzanenoik Asit
DGLA	Dihomo-gamma-Linolenik Asit
EAS	Avrupa Ateroskleroz Topluluğu
EPA	Eikosapentaenoik Asit
ESC	Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
FAME	Yağ Asit Metil Esteri
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
GLA	gamma-Linolenik asit
GC-MS	Gaz Kromotografisi-Kütle Spektrometresi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LA	Linoleik Asit
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDLR	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü
LOX-1	Lektin Benzeri Okside LDL Reseptörü-1
LT	Lökotrien
LURIC	Ludwigshafen Risk ve Kardiyovasküler Sağlık Çalışması
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NF-KB	Nukleer Faktör KB
n-LDL	Doğal Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
OxLDL	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PG	Prostaglandin
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SCS	Seven Countries Study
SFA	Doymuş Yağ Asitleri
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SR-A	A Sınıfı Çöpçü Reseptörü
SR-B	B Sınıfı Çöpçü Reseptörü
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TK	Total Kolesterol
TX	Tromboksan
VLCSFA	Çok Uzun Zincirli Doymuş Yağ Asitleri
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR

Tablo 2. Who'ya göre BKİ sınıflandırması (https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi erişim tarihi: 14 Şubat 2021)..... 29

Tablo 3. Hastaların serum lipit ve lipoprotein parametreleri..... 33

Tablo 4. Hastaların sigara ve alkol kullanımına göre dağılımı..... 39

Tablo 5. Hastaların beden kitle indeksine göre değerlendirilmesi..... 40

Tablo 6. Lipit parametreleri..... 40

Tablo 7. Hastaların KAH durumuna göre serum yağ asit seviyelerinin değerlendirilmesi..... 42

Tablo 8. Hastaların Gensini skoruna göre lipit/lipoprotein parametreleri..... 45

Tablo 9. Hastaların Gensini skoruna göre serum yağ asit seviyelerinin değerlendirilmesi..... 46

ŞEKİLLER

Şekil 1. Aterosklerotik süreç (https://watchlearnlive.heart.org/?moduleSelect=athero Erişim tarihi: 4 Ocak 2021)..... 14

Şekil 2. Diyetle alınan PUFA'ların metabolizması (Das, 2010'dan değiştirilerek kullanılmıştır)..... 24

Şekil 3. Hastaların BKİ'leri ile serum lipit ve lipoprotein seviyeleri arasındaki korelasyon. 35

Şekil 4. Hastaların serum laurik asit ve miristik asit miktarları ile lipoprotein seviyeleri arasındaki korelasyon..... 37

Şekil 5. Hastaların Gensini skorlarına göre değerlendirilmesi. 43

Şekil 6. Hastaların Gensini skorlarına göre bki'lerinin değerlendirilmesi. 44

1. ÖZET

Serum yağ asit profilinin koroner arter hastalığı gelişimindeki rolü

Öğrenci Adı: Bengü Çetinkaya

Danışman Adı: Doç. Dr. Saime BATIREL

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. Koroner arter hastalığı (KAH) da bu hastalık grubu içerisinde en önemli yere sahiptir. KAH'nın patogenezindeki bir numaralı biyolojik süreç olan ateroskleroz oluşumunda ve gelişiminde, diyet içeriğindeki yağ asitlerinin miktar ve çeşitlerinin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Fakat hangi yağ asidinin nasıl etki ettiği tam olarak belirlenememiştir. Bu nedenle bu çalışmada, serum yağ asit profillerinin, koroner arter hastalığının gelişimindeki yerinin belirlenmesi ve literatürdeki tutarsızlık ve belirsizliğin giderilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya KAH ön tanısıyla koroner anjiyografi yapılan 35 kadın ve 52 erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların özgeçmiş, soygeçmiş ve antropometrik bilgileri bir anket yardımı ile elde edilmiştir. Anjiyografi sonuçları incelenerek hastaların KAH'a sahip olup olmadıkları belirlenmiş ve koroner arterlerdeki darlığın şiddetini gösteren Gensini skorları hesaplanmıştır. Koroner anjiyografi işlemi öncesi hastalardan kan örnekleri alınmıştır. Serumdaki total kolesterol, trigliserid ve HDL seviyeleri enzimatik kalorimetrik metotlar ile ve yağ asit kompozisyonları GC-MS cihazı ile incelenmiştir. Elde edilen veriler SPSS programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Gensini skoru ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. KAH'a sahip olan kişilerin Gensini skorları KAH'a sahip olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Beden kitle indeksi ile serum trigliserid seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların yağ asit profilleri incelendiğinde; Gensini skoru arttıkça laurik asit ve miristik asit düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı dikkat çekmiş olup, serum HDL seviyeleri ile bu yağ asitlerinin seviyeleri arasında da negatif bir korelasyon belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada serumdaki yağ asit kompozisyonundaki değişikliklerin KAH gelişiminde önemli bir role sahip olduğu gözlenmiş olup, özellikle serumdaki orta zincirli yağ asit miktarlarındaki ve lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklerin ön plana çıktığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, serbest yağ asitleri, beslenme, serum lipit profili

2. SUMMARY

The role of serum fatty acid profile in the development of coronary artery disease

Student Name: Bengü ÇETİNKAYA

Name of Supervisor: Assoc. Prof. Saime BATIREL

Objective: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Coronary artery disease (CAD) also has the most important place in this disease group. It has been proven that the amount and types of fatty acids in the diet are effective in the formation and development of atherosclerosis, which is the number one biological process in the pathogenesis of CAD. However, it has not been determined exactly which fatty acid acts and how. Therefore, in this study, it was aimed to determine the place of serum fatty acid profiles in the development of coronary artery disease and to eliminate the discrepancy and uncertainty in the literature.

Material and methods: 35 female and 52 male patients who underwent coronary angiography with a pre-diagnosis of CAD were included in the study. The resume, family history and anthropometric information of the patients were obtained with the help of a questionnaire. By examining the angiography results, it was determined whether the patients had CAD or not and Gensini scores, which show the severity of the stenosis in the coronary arteries, were calculated. Blood samples were taken from the patients before the coronary angiography procedure. Total cholesterol, triglyceride and HDL levels in serum were analyzed by enzymatic calorimetric methods and fatty acid compositions by GC-MS device. The obtained data were analyzed using the SPSS program.

Results: There was a positive correlation between Gensini score and age. Gensini scores of people with CAD were found to be significantly higher than those without CAD ($p<0,001$). There was a positive correlation between body mass index and serum triglyceride levels ($p<0,05$). When the fatty acid profiles of the patients were examined; It was noted that as the Gensini score increased, lauric acid and myristic acid levels increased significantly, and a negative correlation was determined between serum HDL levels and the levels of these fatty acids.

Conclusion: In this study, it was observed that the changes in the serum fatty acid composition have an important role in the development of CAD, and it was determined that the changes in the amount of medium chain fatty acids and lipoprotein metabolism in the serum were especially prominent.

Keywords: Coronary artery disease, free fatty acids, nutrition, serum lipid profile

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde önemli bir mortalite sebebi olmasının yanı sıra sağlık hizmetleri harcamalarında da çok maliyetli olduğu raporlanan hastalık grubudur (Tarride ve ark, 2009). Koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalıklar içerisinde önde gelen bir iskemik kalp hastalığı türü olup, dünyanın birçok yerinde birinci ölüm nedenidir. Kalpdeki koroner arterlerde meydana gelen ateroskleroz ve buna bağlı gelişen aterosklerotik tıkanmalar ile karakterizedir (Malakar, 2019). Aterosklerozun patogenezinde, damar duvarında kronik inflamasyona yol açan bozulmuş immün yanıt ile beraber bozulmuş lipit metabolizması bulunmaktadır (Alfarisi ve ark., 2020). Aterosklerotik plak gelişimi için herkesçe bilinen risk faktörleri olan dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, obezitenin yanı sıra son yıllarda yağ asidi profillerindeki anormallikler de önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (Das, 2007).

Aterosklerotik süreçte genel olarak, endotel tabakadan başlayarak monositler/makrofajlar, düz kas hücreleri, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler aktif rol alır (Tanrıverdi ve Tetik, 2017). Pek çok etkili LDL düşürücü tedavinin bulunması ve kullanılmasına rağmen, kardiyovasküler hastalık insidansı hala gelişmiş ülkelerin çoğunda artmaktadır (Behn ve Ur, 2006). Buna bağlı olarak ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde etkili olan kronik inflamasyon, oksidatif stres ve lipit metabolizmasının bozulmasının yanı sıra, yağ asitlerinin metabolik anormallikleri de önemli bir risk faktörü haline gelmiştir (Shramko ve ark., 2020). Diyet yağlarının uzun yıllardır, lipit profilini etkileyerek ateroskleroz ve çeşitli kardiyometabolik sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Diyet yağlarının yanı sıra yağ asitlerinin endojen üretimi ve genetik faktörler de önemli rol oynamaktadır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda genel olarak, doymuş yağ asitlerinin KAH oluşumunu tetiklediği konuşulurken, doymamış yağ asitlerinin KAH risk faktörlerini azalttığı görüşü yaygındı (Hadj Ahmed ve ark., 2017). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda özellikle yağ asitlerinin miktar ve çeşitlerine dikkat çekilmektedir. Örneğin, doymuş yağ asitleri olan miristik ve laurik asit, total kolesterolü arttırarak KAH oluşumunda pozitif etki gösterirken (Mensink, 2013), yine bir doymuş yağ asidi olan stearik asidin serum kolesterol seviyelerinde bir etki göstermediği görülmüştür (Mensink, 2016).

Bir çeşit tekli doymamış yağ asidi olan oleik asit ile yapılan çalışmalar ise çelişkili sonuçlar sunmuştur. Bir kısım araştırmacı, oleik asit alımın artışı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını söylerken (Ebbesson ve ark., 2015), başka bir grup araştırmacı ise oleik asidin serum lipit profilini iyileştirerek kardiyovasküler hastalık risklerini azalttığını gözlemlemiştir (Shramko ve ark., 2020).

Koroner kalp hastalıklarının erken teşhisi ve özellikle ateroskleroz varlığında yağ asitlerinin potansiyel faydalarını ve tanıda biyobelirteç olarak kullanımını araştıran çalışmalarda da yağ asitlerinin miktar ve türleri üzerinde durulmaktadır (Shramko ve ark., 2020).

Aterosklerotik lezyonları destekleyen ve hastalığı tetikleyen alt yapının daha iyi bir şekilde anlaşılması, bu durumu önlemeye yardımcı olacak yeni terapötik hedefleri belirleyebilir (Kasikara ve ark., 2018).

Bu nedenle bu tez çalışmasında koroner arter hastalığına sahip olan ve olmayan hastaların serumlarındaki yağ asit profilleri değerlendirilerek, yağ asitlerindeki değişikliklerin KAH gelişimindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koroner Arter Hastalığının Tanımı

Koroner kalp hastalığı (KKH), epikardiyal koroner arterlerin, genellikle aterosklerozdan kaynaklanan tıkanmasına bağlı olarak miyokardiyuma yetersiz kan gitmesi ile ilişkili terimdir. Gelişiminde inflamatuar bir sürecin yer aldığı bu patoloji, stabil anjina, stabil olmayan anjina, miyokard enfarktüsü veya ani kalp ölümü ile kendini gösteren bir hastalıktır (Malakar ve ark., 2019).

4.2. Koroner Arter Hastalığının Tarihçesi

Koroner arter hastalığını da içine alan kardiyovaskuler hastalıklar, ilk kez 17. yy'da intimal kalınlaşma, lipit birikimi ve kalsifikasyonun eşlik ettiği arteriyel lezyonlar olarak tanımlanmıştır. 19. yy başlarında koroner arter tıkanmaları açıklanmaya başlanmış ve bu lezyonlara "arteriosklerozis" adı verilmiştir. Daha sonra 1904 yılında lipit birikimi ile belirlenen özel şekli "ateriosklerozis" olarak tanımlanmıştır. Hastalığın diyetle bağlantısı ise ilk kez 1908 yılında ilgi konusu olmaya başlamıştır. (Baysal ve ark., 2014).

4.3. Koroner Arter Hastalığının Sıklığı

Endüstrinin gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla ve yaşam tarzındaki değişiklikler nedeniyle KKH sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu artış hem düşük hem orta hem de yüksek gelirli ülkelerde gözlemlenmektedir. 2013-2016 yıllarında yapılan bir çalışmaya göre, 20 yaşından büyük 18,2 milyon Amerikalıda KKH bulunmaktadır. Aynı çalışma grubunda KKH prevalansı %6,7 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerdeki prevalans %7,4 iken kadınlarda %6,2 olarak gözlenmiştir (Benjamin ve ark., 2019). Yaşları 40-94 arasında olan 7733 katılımcının olduğu, Framingham Kalp Çalışmasında ise 40 yaşındaki bireyler için yaşam boyu risk erkeklerde %49, kadınlarda ise %32 olarak bulunmuştur (Lloyd-Jones ve ark., 1999).

Türkiye'de de kalp hastalıkları 2014 yılında %40,4 ile ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do;jsessionid=GB9kfF0RL2JTXJ4D

82cglVnxn8F7K2151ctmDyj0YTTqJYhbPqdd!857776220?id=18855 Erişim tarihi: 30 Mayıs 2021). 1990-2016 yılları arasında yapılan "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışması ile Türkiye'de kalp-damar hastalıklarına yakalanma riski ve koroner arter hastalığının sıklığına ilişkin kapsamlı bir araştırma yürütülmüştür. 26 yıl süren ve birkaç aşamada gerçekleştirilen bu araştırmanın 1990 verilerine göre; Türkiye'de 20 yaş ve üzeri erişkinlerde koroner kalp hastası prevalansı %3,8 olarak bulunmuş ve KAH'a sahip toplam 1 050 000 kişinin olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın prevalansını yaş, cinsiyet, yaşanılan bölge, şehir ve kırsal kesim olma durumu gibi faktörlerin etkilediği belirtilmiştir. Karadeniz ve Marmara Bölgeleri'nde prevelans, ortalamanın üzerinde seyrederken Akdeniz, Ege ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nde ortalama değerden düşük olduğu gözlenmiştir. TEKHARF çalışmasının 2009 raporunda ise; 35 yaş ve üzeri 29,5 milyon erişkinin %10,5'inin KAH hastası olduğu, ortalama prevalansın erkeklerde, kadınlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. 2016'da veriler yeniden incelendiğinde takip edilen 45-74 yaş aralığındaki bireylerde gerçekleşen 906 ölümün yaklaşık %43'ünün koroner arter hastalığı kaynaklı olduğu ve bu oran Avrupa ülkelerinin bireyleri ile karşılaştırıldığında koroner mortalitenin ülkemizde en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. 1990-2016 yılları arasında her yıl KAH görülme riskinin %6,4 arttığı ve bu artıştan Türk halkının yaşam tarzındaki değişikliklerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Onat ve ark., 2017).

4.4. Koroner Arter Hastalı İçin Risk Faktörleri

KAH gelişimi ile ilişkili risk faktörleri, kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarla belirlenmiştir. Önde gelen risk faktörleri arasında sigara içimi, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelmektedir (Malakar ve ark., 2019). Son zamanlarda geleneksel risk faktörleri arasında sayılan hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri, aile öyküsü ve yaş varlığının, kişinin KKH için riskini belirlemede yeterli olmadığı görülmüştür. Bu nedenle listeye koroner arter kalsiyum skoru, C-reaktif protein, lipoprotein (a), karotis intima-media kalınlığı, homosistein, lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2 seviyesi ve ayrıca fonksiyenel HDL varlığı gibi faktörler de eklenmiştir (Akhabue ve ark., 2014). Risk faktörlerinden yaş, cinsiyet ve aile öyküsü

değiştirilemezken, sigara kullanımı, dislipidemi, diyabet ve kan basıncı yüksekliği, sağlıklı diyet, yeterli fiziksel aktivite ve alkol kullanımının kesilmesi ile değiştirilebilir. Böylece kişide KKH'ın gelişimi engellenebilir (https://tkd.org.tr/TKDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damar-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi.pdf Erişim tarihi: 30 Mayıs 2021).

4.4.1. Dislipidemi

Plazmada yükselmiş kolesterol, trigliserid veya düşük HDL ile karakterize olan dislipidemi tablosu, koroner arter hastalığının ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde rol oynayan ana faktördür **(**Mihaila, 2020). Kardiyovasküler hastalığı olmayan ama dislipidemi, hipertansiyon veya diyabeti olan 30 yaş üstü 51 462 Akdenizli denek ile yapılan çalışmada; düşük HDL, yüksek trigliserid/HDL ve yüksek total kolesterol/HDL oranlarının, artmış KKH için önemli belirteçleri olduğu gösterilmiştir (Orozco-Beltran ve ark., 2017).

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Topluluğu (EAS)'nun 2019'da yayınladığı rehbere göre sağlıklı bireyler için lipit parametrelerinin serum referans değerleri; total kolesterol için 155 mg/dL'den düşük, trigliserid için 150 mg/dL'den düşük, HDL için 40 mg/dL'den fazla ve LDL için 116 mg/dL'den düşük olmasıdır (Mach ve ark., 2019).

Epidemiyolojik araştırmalar, serum total kolesterol seviyelerinin KKH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Serum LDL seviyeleri ile total kolesterol arasında korelasyon olduğundan, benzer ilişki LDL ve KKH arasında da mevcuttur (Grundy ve ark., 2004). Geçmişinde miyokard enfarktüs hikayesi olan hastalardaki serum LDL seviyesindeki 10,8 mg/dL'lik bir artışın, bu hastalarda diğer hastalara göre KKH gelişimini önemli ölçüde yükselttiği gösterilmiştir (Bangalore ve ark., 2016). LDL seviyeleri ile KKH riski arasındaki ilişki süreğen olmakla beraber doğrusal değildir. Artan LDL konsantrasyonları ile risk daha hızlı yükselmektedir (Grundy ve ark., 2004).

LDL seviyelerini hedeflenen seviyelere düşürmek, kardiyovasküler komplikasyonların gelişimini her zaman engelleyemez. Statinlerle en iyi şekilde tedavi edilen bazı hastalarda kardiyovasküler risk yüksek kalmaya devam edebilmektedir. Yüksek trigliserid ve düşük HDL plazma düzeylerinin, normal değerlere sahip olanlara

kıyasla daha fazla koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mihaila, 2020).

Trigliseridler ve özellikle trigliseridden zengin lipoprotinler ve kalıntıları da, kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynarlar. Bunu serbest yağ asit salınımının artması, proinflamatuar sitokin ve pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin yükselmesi ve fibrinolizin bozulması yoluyla gerçekleştirler (Mihaila, 2020).

2018 sonlarında Amerika klavuzlarında, yüksek riskli ve çok yüksek riskli aterosklerotik kardiyovaskuler hastalık (KVH) tanımları yapılmış ve buna göre lipit düşürücü tedavi önerileri yapılmıştır. Çok yüksek riskli aterosklerotik KVH'a sahip hastalar için önerilen LDL düzeyi ≤70 mg/dL olarak belirlenmiştir. 2019'da ise, Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneği yayınladığı yeni bir klavuzda da çok yüksek riskli hasta grubunda LDL'nin mümkün olduğu kadar düşürülmesi, özellikle <55 mg/dL'nin olması hedeflenmiştir. Avrupa kılavuzları aynı zamanda, hipertrigliseridemisi (trigliserid >200 mg/dL) olan veya statin tedavisine rağmen trigliserid seviyesi 135-499 mg/dL olan yüksek riskli hastalara trgliserid düşürücü ilaçların verilmesini önermektedir (Atar ve ark., 2021).

4.4.2. Yaş

Kardiyovasküler hastalıklar için, erkeklerde 45 ve üzeri, kadınlarda 55 ve üzeri yaşta olmak önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Esasen son çalışmalara bakıldığında, yaşın gerçek bir risk faktörü olmanın dışında, riske maruziyet süresi olarak önem taşıdığı düşünülmektedir (Dülek ve ark., 2018). TEKHARF çalışmasında, her 1 yaşın KVH riskini erkekte %3,9; kadında %3,6 arttırdığı gösterilmiştir. Yani, her 11 yılda KVH olasılığı 1,5 kat artmaktadır (Onat ve ark., 2017).

4.4.3. Ailede KAH Öyküsü

Koroner arter hastalığının insidansının önemli değiştirilemez faktörlerinden biri de kalıtım yani aile öyküsüdür. Eğer birinci derece aile bireylerinde erkekte 55 yaşından, kadında 65 yaşından önce ani ölüm veya belgelenmiş KAH varsa, kişide KAH riskinin yükseldiği tespit edilmiştir (Sönmez ve ark., 2002). KAH'dan sorumlu genleri

belirlemek için vaka-kontrol ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır. Bu hastalıkla ilişkili genler üç kategoriye ayrılmıştır: hastalığa neden olan genler, yatkınlık genleri ve hastalığa bağlı genler (Malakar ve ark., 2020).

4.4.4. Cinsiyet

Kadınlara göre erkeklerin KAH'a daha yatkın olduğu tespit edilmişitir. Framingham kalp çalışmasında, KKH riski 40 yaşındaki erkekler için %48,6 olarak hesaplanırken aynı yaş grubundaki kadınlar için %31,7 olduğu görülmüştür (Lloyd-Jones ve ark., 1999). Premenapoz dönemde, LDL'nin, kandaki düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Ayrıca kadınlarda bulunan LDL yapısı, erkeklere göre daha büyük ve daha az damar sertliği yapan yapıya sahiptir. Postmenopoz dönemde kadınlarda östrojenin miktar ve etkinliğinin azalması ile LDL reseptörleri üstündeki etkisi de düşmekte ve LDL düzeyleri artmaktadır (Campos ve ark., 1990).

4.4.5. Beslenme

Bireylerin beslenme alışkanlıkları ile KVH riski arasındaki ilişki uzun yıllardır çalışılmakta olan bir konudur. Beslenmenin KKH riski üzerindeki etkisini değerlendiren Seven Countries Study (SCS) çalışmasında, düşük doymuş yağ asitleri ve katı yağ alımına, yüksek diyet "tekli doymamış / doymuş yağ" ve "tekli doymamış + çoklu doymamış / doymuş + trans yağ" alım oranlarına, yüksek bitkisel besin ve bitkisel yağ alımına ve yüksek bitkisel / hayvansal gıda tüketimine sahip popülasyonların KKH açısından düşük risk altında olduğunu göstermiştir. Bu beslenme türü Akdeniz kohortlarının tipik bir örneği olduğundan, Akdeniz diyetinin KVH'ın önlenmesinde altın standart olduğu belirtilmiştir. Akdeniz diyetini kullanan toplumlarda yaşam beklentisinin ortalama 12 yıl daha uzun olması bu görüşü kuvvetlendirmiştir (Cybulska ve Kłosiewicz-Latoszek, 2019). Lyon Diyet Kalp Çalışması, Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıklardan koruyuculuğunu incelemiştir. Akdeniz diyet modeli; meyve, sebze, ekmek, diğer tahıl türleri, baklagiller, kabuklu yemişler ve tohumlardan zengindir. Bunların yanında yağ kaynağı olarak zeytinyağı ve düşük ve orta miktarda tüketilen süt ürünleri, balık ve kümes hayvanlarını içerir; haftada sıfır ile 4 kez yumurta ve az miktarda kırmızı et tüketilir. Ayrıca diyette düşük veya orta miktarda şarap bulunur. Çalışmanın, üzerinde en çok

durulan özelliklerinden biri ise alfa-linolenik asitten zengin olmasıdır. 46 ay takipli çalışma sonucunda; benzer koroner risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen, Akdeniz tarzı diyeti ile beslenen deneklerde, %50 ile %70 oranla daha düşük tekrarlayan kalp hastalığı riskine sahip olduğu görülmüştür (Kris-Etherton ve ark., 2001). Yüksek miktarda hayvansal ve trans yağ içeren batı diyetinin aksine, kalp-damar hastalığı riskini azaltan 'Akdeniz diyeti', bol salata ve balık tüketimi nedeniyle n-3 yağ asitlerinden zengindir (Nelson ve Cox, 2016). Bir meta-analiz çalışmasında n-3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asit (EPA, C20:5) + dokosaheksaenoik asidi (DHA, C22:6) alımının, trigliserid >150 mg/dL ve LDL >130 mg/dL değerlerine sahip yüksek riskli kişilerde dahi KKH riskini %14-16 oranında azalttığı gösterilmiştir (Alexander ve ark., 2017).

4.4.6. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre obezite, vücutta sağlığı bozacak ölçüde yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır (https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 Erişim tarihi: 14 Şubat 2021). Obezitenin tanımlanmasında en ideal kriter olarak 'beden kitle indeksi' (BKİ) kabul edilmiştir. BKİ, kilogram cinsinden ağırlığı, metre cinsinden boyun karesine bölerek hesaplanmaktadır. BKİ'nin 30 kg/m^2'nin üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır. Son 10 yılda toplumumuzda, batı tipi beslenmenin yaygınlaşması ve modern yaşam tarzının getirdiği hareketsizlik ile şişmanlık önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (https://tkd.org.tr/TKDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damar-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi.pdf Erişim tarihi: 30 Mayıs 2021).

Obezite derecesi ile kardiyovasküler hastalık insidansı arasındaki ilişki, orijinal Framingham kalp çalışmasında incelenmiştir. Bu çalışmada obezitenin, özellikle kadınlar arasında, KVH'ın önemli bir bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir. Vücut ağırlığının, erkeklerde, yaş, kolesterol, sistolik kan basıncı, sigara, sol ventrikül hipertrofisi ve glikoz toleransından bağımsız olarak, KKH insidansını öngörebildiğini göstermiştir (Hubert ve ark, 1983). Yapılan çalışmalar, erkeklerde vücut ağırlığındaki her %10'luk azalmanın kardiyovasküler olayları %20 azaltmaya yardımcı olduğunu göstermiştir (Dülek ve ark., 2018). Bu nedenle KVH'ın önlenmesinde obezite tedavisi önemli hedeflerden biridir.

4.4.7. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin KKH üzerine egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresine bağlı olarak olumlu bir etkisi vardır. Mevcut kılavuzlar, haftada 5 gün 30 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapılmasını önermektedir (Varghese ve ark., 2016). Fiziksek aktivitenin kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmasının altında yatan mekanizmanın; nitrik oksit sentazın endotelyal izoformunun daha yüksek ekspresyonu ve fosforilasyonu olduğu bildirilmiştir. Bu durum daha etkili bir radikal süpürücü sistemin oluşmasına, endotelyumun gençleşmesine ve var olan koroner damarların büyümesine neden olmaktadır (Winzer ve ark., 2018).

4.4.8. Sigara Kullanımı

Yapılan çalışmalarda sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre %70 daha fazla KAH mortalitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Artan sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ve derin duman inhalasyonuyla KAH gelişim risk oranları yükselmektedir. Sigara ve KVH gelişimi arasındaki ilişkinin altında yatan esas mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Sigara içiminin aterosklerotik lezyonlara sebep olarak KAH morbiditesine ve mortalitesine etkili olduğu bildirilmiştir (Malakar ve ark., 2019). Sigaraya bağlı vasküler inflamasyon ve hasarın, kardiyovasküler olayların klinik seyrini ilerletmede önemli roller oynadığı gözlemlenmiştir (McEvoy ve ark., 2015).

4.4.9. Hipertansiyon

Klinikte istirahat halinde yapılan ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanıyor olması bireyin hipertansiyon hastası olarak değerlendirilmesine sebep olmaktadır. Hipertansiyon, KKH için diyabetten sonra en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık yükselme, koroner hastalık riskini erkeklerde %35, kadınlarda %30 oranında olmak üzere artırmaktadır (Onat ve ark., 2017). Çeşitli patofizyolojik mekanizmalar, hipertansiyonun gelişmesine, ve KAH gibi pek çok hedef organ hasarlanmasına katkıda bulunur. Bu mekanizmalar arasında; artan sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin aldosterone sistemi aktivitesi; vazodilatörlerin salımı veya aktivitesindeki eksiklikler ve natriüretik peptit

konsantrasyonundaki değişiklikler; arterlerde büyüme faktörlerinin ve inflamatuar sitokinlerin artan ekspresyonu; hemodinamik etkiler; ve arterlerde yapısal ve fonksiyonel anormallikler sayılabilir. Bu mekanizmalar, kişinin genetik, demografik ve çevresel faktörlerinden etkilenir. Aynı zamanda, diyabet, insülin direnci ve obezite gibi metabolik bozukluklar; damarlarda vazokonstriksiyona, endotelyal disfonksiyona, inflamasyona ve oksidatif strese neden olan vazoaktif adipositokinlerin üretimine yol açarak hem kan basıncını hem de KVH riskini artırır (Rosendorff ve ark., 2015).

4.4.10. Diyabet

Diyabet, koroner kalp hastalıkları için bir risk faktörü olarak görülmüştür. Ancak etkisinin; yaş, cinsiyet veya geleneksel risk faktörlerinin (obezite, lipitler veya kan basıncı vb) düzeylerine göre ne kadar değiştiği hala belirsizdir. Vaccaro ve ark. diyabetin KKH mortalitesi için güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir (Vaccaro ve ark., 2004). Daha önce miyokard enfarktüsü olmayan non-diyabetik kişilerin yedi yıl içindeki miyokard enfarktüs geçirme insidansı yüzde 3,5 bulunurken, bu oran diyabetik kişilerde yüzde 20,2'ye yükselmiştir (Haffner ve ark., 1998). Diyabet teşhisi almamış kişilerde dahi, açlık ve yükleme sonrası glikoz seviyelerinin, KKH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup HbA1c seviyeleri ile KKH riski arasında ilişki dikkat çekmiştir. Bunun ile beraber açlık kan şekeri konsantrasyonu ile koroner kalp hastalığın arasındaki ilişkide prospektif verilerin hala tutarsızlık ve kısıtlamaların olduğu belirtmiştir (Sarwar ve ark., 2010).

4.5. Koroner Arter Hastalığının Patofizyolojisi ve Ateroskleroz

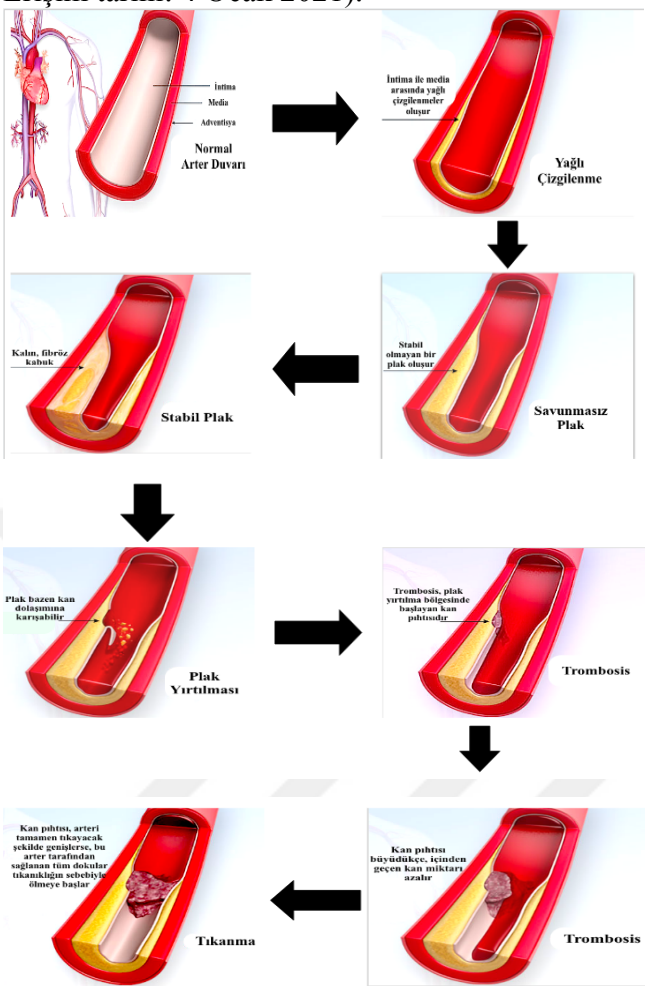
Ateroskleroz, KAH'ın patogenzinin altında yatan en önemli biyolojik süreçtir. Hipertansiyon, sigara, beslenme gibi genetik, metabolik ve çevresel etmenlere yanıt olarak gelişen kronik inflamatuar bir hastalık olan ateroskleroz da koroner arter hastalığının en önemli önlenebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Libby ve Theroux, 2005).

Ateroskleroz kavramı, aterosklerotik plak (aterom)'ın çekirdeğinde bulunan lipit materyalin görünümünü yansıtan ve Yunanca "bulamaç" anlamına gelen "athera" ve

"sertleşme" anlamına gelen "sklereni" kelimelerinden köken alır. Zamanla aterosklerotik plak daha lifli hale gelebilir ve kalsiyum minerali biriktirebilir. İleri aterosklerotik plaklar, arteriyel lümeni bozarak kan akışını engelleyebilir ve doku iskemisine yol açabilir. (Libby ve ark, 2019).

Aterosklerozun patogenezi açıklayabilmek için birçok hipotez ortaya atılmıştır. (Stocker ve Keaney, 2004). İlk yapılan hipotezlerde arterde pasif bir fibrin birikimi olduğu söylenmiş ve aktif hücresel bileşenin varlığı göz ardı edilmiştir. Ross ve Glomset, “response-to-injury” “yaralanmaya yanıt” hipotezi ile ateroskleroz patogenezi için farklı bir açıklama geliştirmiştir. Bu hipotezde, aterojenezde önerilen ilk adım, endotelyal soyulmadır (Ross ve Glomset, 1973). Aterosklerotik plak ilerlemesi sürecine ilişkin güncel görüşe göre ise ilk önce bozulmuş laminer akış, endotel disfonksiyonuna neden olur. Bu bozukluk LDL partiküllerinin endotel tabakasından geçmesine ve intima içinde birikmesine olanak tanır. Okside olarak modifiye olan LDL partikülleri makrofajlar üzerindeki CD36 reseptörlerini aktive eder. İzleyen süreçte nükleer faktör kappa beta (NF-KB) aktivasyonu ve kemokin ekspresyonu gerçekleşir. Kemokinler, damardaki intima tabakası içine bağışıklık hücresi infiltrasyonunu uyarır. Aterosklerotik plak gelişimi başlar. Makrofajlar gittikçe daha fazla LDL partikülünü fagositize eder ve apoptoza ve nekroza duyarlı köpük hücrelerine dönüşürler. Düz kas hücrelerinin ise fenotipi değişir ve hücre dışı matris bileşenlerini (proteoglikanlar, kolajenler) sentezleyerek plak boyutunda artışa sebep olurlar. Bunun ile beraber makrofajlardaki kolesterol kristalleri interlökin-1-beta (IL-1p) sentezini indükler ve plaktaki enflamatuar durum artar. Plağa infiltre olan diğer bağışıklık hücreleri (nötrofiller, T ve B lenfositler ve dendritik hücreler) plak stabilizasyonuna ve rüptürüne yol açabilecek reaksiyonları başlatır. Bu durum, klinikte, akut koroner sendrom olarak karşımıza çıkar (Kowara ve Cudnoch-Jedrzejewska, 2021). Yapılan yoğun araştırmalara rağmen yukarıda bahsedilen süreçlerin pek çok yönü hala bilinmemekte olup yeni çalışmalar ile bu sürecin derinlemesine incelenmesine ihtiyaç vardır.

Şekil 1. Aterosklerotik süreç (https://watchlearnlive.heart.org/?moduleSelect=athero Erişim tarihi: 4 Ocak 2021).



Ateroskleroz, birçok arteriyel yatağı etkileyebilen, yaygın, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Ateroskleroz, arterde yağlı çizgilenme ile başlar ve zaman içinde bunlar fibroatheromlara dönüşür. Yağlı çizgilenme 11-12 yılda gelişirken, lifli plakların oluşumu 15-30 yılı bulur (Aziz ve Yadav, 2016). Bu yavaş ilerleme nedeniyle, çoğu vaka onlarca yıl asemptomatik kalır. Semptomlar ortaya çıktığında, belirtiler ya damar lümenindeki stenoz nedeni ile kan akışındaki azalmaya veya trombotik obstrüksiyona bağlıdır (Libby ve ark., 2019). Aterosklerozun klinik görünümü, akut veya kronik olabildiği gibi ilgili vasküler bölgeye bağlı olarak da değişiklik gösterir. Örneğin renal arterlerde tablo kroniktir ve uzun sürede gelişen renovasküler hipertansiyon ve/veya böbrek fonksiyon bozukluklarına ait semptomlar görülür. İskemik inmede olduğu gibi akut tabloda ise, damarda ani bir tıkanma söz konusudur. Koroner arterlerde ise hem

akut hem de kronik tablo gelişebilir. Hasta hem akut koroner sendrom nedeni ile hem de stabil anjina pektoris semptomları ile doktora başvurabilir (Libby ve ark., 2019).

4.6. Koroner Arter Hastalığı ve Lipoproteinler

Serum trigliserid düzeyinin yükselmesi; aterosklerotik plak oluşumunun ilk vuruşlarından olan endotelyal disfonksiyona ve ayrıca bazı proinflamatuar moleküllerin sentezlenmesine neden olur. Lupattelli ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* çalışmalarda, hipertrigliseridemili hastalardan izole edilen trigliserid içeriği zengin lipoproteinler ile endotelyal hücrelerin inkübasyonu sonucu bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (Lupattelli ve ark., 2000). Ting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise endotel hücrelerinin, şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) gibi trigliserid içeriğince zengin lipoproteinlere maruz bırakılması sonucunda inflamatuar yanıtta artış meydana geldiği görülmüştür (Ting ve ark., 2007).

KAH gelişimi ve patolojisinin temel süreci olan ateroskleroz, serum LDL konsantrasyonlarının anormal derecede yüksek seviyeye (>40 mg/dL) çıkması ile başlar ve endotelde LDL birikimi görülür (Ference ve ark., 2017). Arteriyel damar duvarlarında birikmiş LDL, vasküler hücreler tarafından kimyasal olarak modifiye edilir (Cuthbert ve ark., 2020).

Modifiye LDL'ler okside, glikozile ya da birikmiş moleküllerdir. Okside LDL (oxLDL), doğal LDL (n-LDL)'den farklı bir konformasyonel yapıya sahiptir ve bu nedenle farklı reseptörlere bağlanır. n-LDL'ler hepatosit yüzeylerindeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR)'ne bağlanırken, oxLDL'ler A sınıfı çöpçü reseptörü (SR-A), B sınıfı çöpçü reseptörü (SR-B), lektin benzeri okside LDL reseptörü-1 (LOX-1) ve CD36 gibi yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri içeren çöpçü reseptörlere bağlanırlar (Levitan ve ark., 2010). Çöpçü reseptörler doğal reseptörler gibi down regüle olmadığı için hücrede lipit birikimine sebep olarak köpük hücrelerini meydana getirir (Fuster ve ark., 2002).

Çöpçü reseptörler, ateroskleroz patogenezinden sorumlu olan birçok hücre tipinde farklı düzeylerde eksprese edilirler. Çöpçü reseptörlerin, ateroskleroz sürecindeki rolü, KVH tanı ve tedavisindeki araştırmanın odak noktasıdır (Cuthbert ve ark., 2020).

Yapılan pek çok çalışma, artmış LDL kolesterol seviyesinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu ve LDL kolesterol seviyelerinin alt bir eşik olmaksızın 'daha düşük daha iyi' görüşünde hem fikir olmuştur (Atar ve ark., 2021).

Serum trigliserid düzeyinin yükselmesi de aterosklerotik plak oluşumunun ilk vuruşlarından olan endotelyal disfonksiyona ve ayrıca bazı proinflamatuar moleküllerin sentezlenmesine neden olur. Lupattelli ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* çalışmalarda, hipertrigliseridemili hastalardan izole edilen trigliserid içeriği zengin lipoproteinler ile endotelyal hücrelerin inkübasyonu sonucu bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (Lupattelli ve ark., 2000). Ting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise endotel hücrelerinin, şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) gibi trigliserid içeriğince zengin lipoproteinlere maruz bırakılması sonucunda inflamatuar yanıtta artış meydana geldiği görülmüştür (Ting ve ark., 2007).

Yine benzer araştırmalar, HDL'nin düşük olması ve ateroprotektif işlevlerinin kaybının, KAH ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Kohno ve ark., 2018).

Yağ asitleri, kolesterol taşıyıcı lipoproteinleri farklı şekillerde etkilemektedir. Birçok çalışma ile doymuş yağ alımının özellikle iskemik kalp hastalıkları ile ilişkisinin açık olduğu gösterilmiştir. Doymuş yağ asitleri; total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerini arttırırken; doymamış yağların, sadece HDL kolesterolü arttırdığı, total kolesterol ve LDL'yi ise azalttıkları gösterilmiştir. İlerleyen çalışmalar doymuş yağ asitlerinin HDL kolesterolü arttırma oranının doymamış yağlara göre daha çok olduğunu göstermiştir. Ancak LDL'yi de daha çok arttırdıklarını göstermeleri üzerine net etkinin LDL/HDL oranındaki artışa bağlı olduğu saptanmıştır (Mensink ve Katan, 1992).

Bunlarla birlikte, doymuş veya doymamış yağ asitleri de kendi içlerinde farklı etkiler gösterebilmektedir. Örneğin, hayvansal yağlarda bulunan ve bir doymuş yağ asidi olan

stearik asit (C18:0) serum LDL kolesterolü etkilemeyip HDL kolesterolü düşürürken; süt yağı, palm yağı ve hindistan cevizi yağında bulunan palmitik (C16:0), miristik (C14:0), laurik (C12:0) yağ asitlerinin hem LDL hem HDL kolesterolü arttırıcı etkide bulunduğu gözlenmiştir. Doymamış yağ asitleri üzerinde yapılan çalışmalarda ise bir n-6 doymamış yağ asidi olan ve bitkisel sıvı yağlarda bulunan linoleik asidin (C18:2) hem LDL hem HDL'yi düşürdüğünü gösterirken; n-3 doymamış yağ asitlerinden alfa-linolenik asit (C18:3), EPA ve DHA'nın LDL kolesterol üzerinde etkisiz, HDL üzerinde ise arttırıcı etkisi olduğu gözlenmiş olsa da literatür bu konuda hala çelişkilidir. n-6 grubu yağ asitleri trombozu tetiklerken, n-3 yağ asitlerinin anti-trombotik etki gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle diyetle alımda n-6/n-3 oranının en fazla 7:1 olması tavsiye edilmektedir (Baysal ve ark., 2014).

Doymuş yağ asit içeriği yüksek olan lipoproteinlerde fonksiyon kaybı görülür. Bu tür lipoproteinler, hücresel reseptörleri ile daha kararlı bağlar oluşturur. Bu durumda, kolesterol taşıma sisteminde bozukluklar ve ateroskleroza sebep olan aterojenik dislipoproteinemiler gelişir (Shramko ve ark., 2020).

4.7. Yağ Asitleri ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

Aterosklerozisin ve buna bağlı olarak KAH'ın gelişiminde, yağ asit metabolizmasındaki anormalliklerin rolü uzun süredir dikkat çekmektedir (Hadj Ahmed ve ark., 2017).

Yağ asitleri, terminal uçlarında metil ve karboksil gruplarını bulunduran biyoaktif bileşiklerdir. Doğada bulunan çok sayıda yağ asidi, zincir uzunlukları, içerdiği çift bağ sayısı ve türü bakımından farklılık göstermektedir. Yağ asitleri; temel olarak doymuş yağ asitleri (SFA) ve doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılır. Doymamış yağ asitleri ise kendi arasında tekli doymamış (MUFA) ve çoklu doymamış (PUFA) şeklinde ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Serum yağ asitlerinin tanımlanması.

Yağ Asidinin Kısa Gösterimi	Geleneksel Adı	Sistematik Ad (IUPAC)
Doymuş Yağ Asitleri (DYA)		
12:0	Laurik Asit	Dodekanoik
14:0	Miristik Asit	Tetradekanoik
15:0	Pentadekanoik Asit	Pentadekanoik
16:0	Palmitik Asit	Hekzadekanoik
17:0	Margarik Asit	Heptadekanoik
18:0	Stearik Asit	Oktadekanoik
20:0	Araşidik Asit	Eikosanoik
22:0	Behenik Asit	Dokosanoik
23:0	Trikosilik Asit	Trikosanoik
24:0	Lignoserik Asit	Tetrakosanoik
Tekli Doymamış Yağ Asitleri (MUFA)		
16:1	Palmitoleik Asit	(9Z)-Hekzadek-9-enoik
18:1	Oleik Asit	(9Z)-Oktadek-9-enoik
20:1	Gondoik Asit	11-Eikosenoik
22:1	Erusik Asit	13-Dokosanoik
24:1	Nervonik Asit	Cis-Tetrakos-15-enoik
ω−6 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFA)		
18:2	Linoleik Asit	Cis-9,12-Oktadekadienoik
18:3	g-Linolenik Asit	Cis-6,9,12-Oktadekatrienoik
20:3	DGLA	8,11,14-Eikosatrienoik
20:4	Araşidonik Asit	5,8,11,14-Eikosatrienoik
ω−3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (PUFA)		
18:3	α-Linolenik Asit	Cis-9,12,15-Oktadekatrienoik
20:5	EPA	Cis-5,8,11,14,17-Eikosapentaenoik
22:6	DHA	4,7,10,13,16,19-Dokosahekzaenoik

Lipit profilindeki değişiklikler, bozulmuş yağ asit metabolizması ve iltihaplanma, KAH'nın gelişiminde majör risk faktörü olan lipotoksisiteye neden olabilir (Hadj Ahmed ve ark., 2017).

Diyet ile alınan yağ miktarı ve cinsinin kandaki lipit profilini etkilediği bilinmekte olup, bu yağın, aterosklerotik plak oluşumu, tromboz ve kalp krizine sebebiyette önemli bir rol oynadığı gözlenmiştir. Genel olarak, MUFA ve PUFA'nın, plazma lipidlerini azaltarak KAH'ı azalttığı kabul edilirken, SFA alımındaki artış kardiyovasküler hastalıklar için aterogenezi hızlandıran bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Diğer yandan dolaşımdaki yağ asit seviyesini sadece diyetle alınan yağ değil aynı zamanda yağ asitlerinin endojen metabolizması ve genetik faktörlerin de değiştirdiği tespit edilmiştir (Hadj Ahmed ve ark., 2017). Lipit metabolizmasındaki

bozuklukların, KVH'ların gelişim riskini önemli ölçüde arttırdığı bilinmekle beraber, hangi spesifik lipit metabolizma ürünlerinin kardiyovasküler riski yansıttığı netlik kazanmamıştır (Kohno ve ark., 2018). Bu nedenle, KAH'da hangi yağ asitlerinin ve lipit metabolizma ürünlerinin etkin olduğunun anlaşılması, hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yol gösterici olacaktır.

4.7.1. Doymuş Yağ Asitleri

Yapılan çalışmalar, yüksek diyet yağ içeriğinin, özellikle artmış doymuş yağ asitleri miktarının, hem yüksek serum total kolesterol (TK) hem de LDL ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla KVH riski arttırdığını göstermiştir (Ruiz-Núñez ve ark., 2016). Diyetle alınan doymuş yağ asit miktarı azaltıldığında ise total kardiyovasküler olay riskin %17, KKH oluşumunun da %13 oranında azaldığı gözlenmiştir (Hooper ve ark., 2015). Bu olumlu etkinin açıklaması kolesterol ve serum LDL konsantrasyonlardaki düşme ile açıklanırken, "diyet ile mümkün olduğunca düşük SFA alınmalı" önerisinin alt sınırının ne olduğu henüz açıklığa kavuşturtulamamıştır (Ruiz-Núñez ve ark., 2016).

Diğer yandan bazı randomize kontrollü çalışmalarda düşük yağlı diyetin, sağlığa yararlı etkisi gösterilememiştir. Bu çelişkinin açıklamasında; total yağ miktarından çok, diyette bulunan farklı yağ asitlerinin miktar ve oranlarının önemli olduğu üzerinde durulmuştur. Ancak sağlıklı diyette bulunması gereken yağ türlerinin hangileri olduğu ve hangi oranlarda bulunması gerektiği henüz açıklığa kavuşturtulamamıştır (Ruiz-Núñez ve ark., 2016). MESA çalışmasında, kırmızı ette bulunan SFA artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilirken, süt ürünlerideki SFA daha düşük KVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, besinlerin yağ asit kompozisyonunun, doymuş yağ asitleri genellemesinden daha önemli bir rol oynadığının altını çizmiştir (De Oliveira Otto ve ark., 2012).

Batı diyetinde, palmitik asit başlıca doymuş yağ asididir. Bunu stearik asit, miristik asit ve laurik asit izlemektedir (Mensink, 2013).

Miristik Asit (C14:0), hayvan dokularında toplam yağ asitleri içerisinde nispeten düşük konsantrasyonlarda (%1'den az) bulunurken, süt yağı, hindistan cevizi ve palm

yağlarında daha fazla (%7-12) bulunmaktadır (Rioux ve ark., 2011). Miristik asit ve laurik asit, LDL ve total kolesterol konsantrasyonlarını yükseltmek için en güçlü potansiyele sahip SFA'lardır. Bu yağ asitlerinin HDL seviyelerini de yükselttiği gösterilmiştir (Mensink, 2013).

Palmitik asit (C16:0), yağ dokusundaki trigliseridlerin önemli bir bileşeni olduğundan kandaki palmitik asit miktarı prognostik açıdan önemlidir. Hazır yiyeceklerde yüksek miktarda bulunurlar. Ana diyet kaynağı tereyağı, krema, tam yağlı sütler ve tropikal yağlardır (Ebbesson ve ark., 2015). Yüksek miktarda palmitik asit tüketiminin KVH riskini artırdığı düşünülmektedir. Koroner anjiyografiye alınan hastalarda, eritrosit SFA'ların kalp damar mortalitesi ile ilişkisini araştıran LURIC çalışması (Ludwigshafen Risk ve Kardiyovasküler Sağlık çalışması) sonuçları, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak eritrositteki palmitik asit miktarının KVH kaynaklı mortalite ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Kleber ve ark., 2018). Yüksek palmitik asit içeren diyetin kandaki LDL ve HDL konsantrasyonlarını arttırdığı da gösterilmiştir (Shramko ve ark., 2020). Ancak palmitik asidin LDL ve total kolesterol seviyelerini yükseltici etkisi etki laurik ve miristik asite göre daha zayıftır (Mensink, 2013). Palmitik asidin inflamasyonu arttırarak KVH gelişimine neden olduğu görülmüş olup (Shramko ve ark., 2020), bu yağ asidinin, bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci, tip 2 DM, artmış kan basıncı, BKİ, karotis plak ve plak skoru ile de ilişkilendirilmiştir (Ebbeson ve ark., 2015).

Stearik Asit (C18:0)'in KVH üzerindeki etkisine ilişkin bulgular hala çelişkilidir. Plazma kolesterolleri ile sıkı ilişkili olduğu gösterilen palmitik asidin aksine, stearik asidin lipit metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını düşündüren çalışmalar mevcuttur (Flock ve Kris-Etherton, 2013). Yüksek miktarda stearik asit içeren kaju fıstığının kan lipitleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, günde 1,5 porsiyon kaju fıstığı tüketiminin, kardiyovasküler hastalık için birincil risk faktörlerinden herhangi birini olumlu veya olumsuz olarak etkilemediği görülmüştür. (Baer ve Novotny, 2019). Yüksek palmitik asit alımı ile yüksek koroner kalp hastalığı riski arasında görülen benzer ilişki diğer karbon zinciri uzunluklarındaki SFA'lar ile görülememiştir (Praagman ve ark., 2016). Bunun ile beraber stearik asit alımı arttırıldığında, laurik, miristik veya palmitik asit alımında görüldüğü gibi, serum total

kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde bir yükselme belirlenmemiştir (Mensink, 2016).

Çok Uzun Zincirli Doymuş Yağ Asitleri (VLCSFA), zincir uzunluğu ≥20 C olan doymuş yağ asitleridir. Bu yağ asitleri kanola yağı, makadamia veya yer fıstığı gibi yiyecekler ile diyet ile alınabildikleri gibi endojen olarak da sentezlenebilirler (https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index Erişim tarihi: 20 Şubat 2021). Yüksek KVH riski olan hastaların kan hücresi membranındaki yağ asit seviyeleri ile KKH insidansı arasındaki ilişkiyi inceleyen PREDIMED çalışmasında; yüksek behenik asit (C22:0), ve lignoserik asit (C24:0) seviyeleri, düşük KKH insidansı ile ilişkilendirilmiştir (Papandreou ve ark., 2019). LURIC çalışmasında ise bu yağ asitlerinin eritrositlerdeki miktarı ile KVH arsında bir ilişki bulunamamıştır (Kleber ve ark., 2018).

4.7.2. Doymamış Yağ Asitleri

4.7.2.1. Tekli doymamış yağ asitleri

Tekli doymamış yağ asit alımının, klinik çalışmalarda kan lipit profillerini, enflamatuar faktörleri ve tipik KVH risk faktörlerini iyileştirdiği bildirilmiştir. Ancak bu etkinin MUFA'nın bulunduğu kaynak ile de ilişki olduğu belirtilmiştir. MUFA'lar hem hayvansal hem de bitki bazlı kaynaklardan alınabilmektedir. Hayvansal kaynaklı MUFA alımı daha yüksek KVH ile ilişkilendirilirken, bitkiler ile alınan MUFA daha düşük KVH mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (Zhuang ve ark., 2019).

MUFA arasında bulunan palmitoleik (C16:1) ve oleik (C18:1) asitler insan vücudundaki fonksiyonel rol açısından en önemlileridir (Shramko ve ark., 2020).

Palmitoleik asit (16:1n-7), özellikle yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere serum ve dokularda en bol bulunan tekli doymamış yağ asitlerinden biridir. Yüksek palmitoleik asit içeriğine sahip diyet kaynakları arasında somon, morina karaciğeri yağı, macadamia yağı, zeytinyağı, çikolata ve yumurta bulunur. Karaciğerde ve bir miktar da adipoz dokuda endojen lipogenez ile biyosentezi de gerçekleştirilir. Epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımdaki palmitoleik asit kolesterol metabolizması ve hemostazda rol oynadığını göstermiştir. Ancak bu yağ asidinin net kardiyovasküler etkilerinin ne

olduğu henüz netlik kazanmamıştır (Frigolet ve Aguilar, 2017). Yüksek plazma fosfolipid palmitoleik asit konsantrasyonları; daha düşük LDL, daha yüksek HDL, daha düşük total kolesterol/ HDL oranı ve daha düşük fibrinojen ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, palmitoleik asidin daha yüksek insülin direnci ile ilişkili olduğu söylenmiştir (Mozaffarian ve ark., 2010). Ayrıca, palmitoleik asit, yüksek tansiyon, TK, trigliserid ve endotelyal disfonksiyon dahil olmak üzere birçok kardiyometabolik risk faktörüyle ilişkisi kurulmuştur (Frigolet ve Aguilar, 2017). Ancak bazı kohortlarda palmitoleik asit ve KKH riski arasında hiçbir ilişki belirlenememiştir (Matthan ve ark., 2014). Bütün bu farklı sonuçlara rağmen çoğu araştırmacı, dislipoproteinemileri olan kişilere, bir besin takviyesi olarak palmitoleik asidin verilmesinin kan lipit profilini iyileştirmek için önemli olduğunu düşünmektedir (Shramko ve ark., 2020).

Oleik Asit (C18:1), insan beslenmesinde en yaygın bulunan MUFA üyesidir (Shramko ve ark., 2020). Zeytinyağı, kanola yağı, tereyağı, süt ve yumurta ile diyetten alınabileceği (https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index Erişim tarihi: 20 Şubat 2021) gibi stearik asitten de novo da sentezlenebilir. Bazı araştırmalarda yüksek oleik asit alımı ile artmış KVH riski arasında ilişki olduğu söylemek ile beraber bunun aksine oleik asidin KVH'a karşı koruyucu ya da nötr etkisi olduğunu söyleyen araştırmalar da bulunmaktadır (Ebbesson ve ark., 2015). Oleik asidin kan lipit profilini iyileştirdiği, vücut ağırlığını sağlıklı düzeyde tutulmasında yardımcı olduğu gözlemlenmiştir (Shramko ve ark., 2020). Diğer yandan KVH riski olan hastaların incelendiği bir çalışmada hastalar, koroner lezyon varlığı ve yaygınlığına göre sınıflandırılmış, düşük koroner lezyonu olan hastalarda, koroner lezyonu olmayanlara göre kanda daha yüksek seviyede oleik asit ölçülmüştür. Ancak ilginç bir şekilde majör lezyonu olan hastalarla, koroner lezyonu olmayanlar arasında oleik asit seviyelerinde bir fark bulunamadı. Bu durum oleik asidin aterosklerotik sürecin başlangıç sürecinde etkili olduğunu göstermiştir (Duarte ve ark., 2016). Aynı çalışmada koroner kalp lezyonu olan hastalarda oleik asit ve trigliserid seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiş olup, bu ilişki oleik asidin KVH riskinin artmasında potansiyel bir etkisinin olabileceğini düşündürtmüştür (Duarte ve ark., 2016).

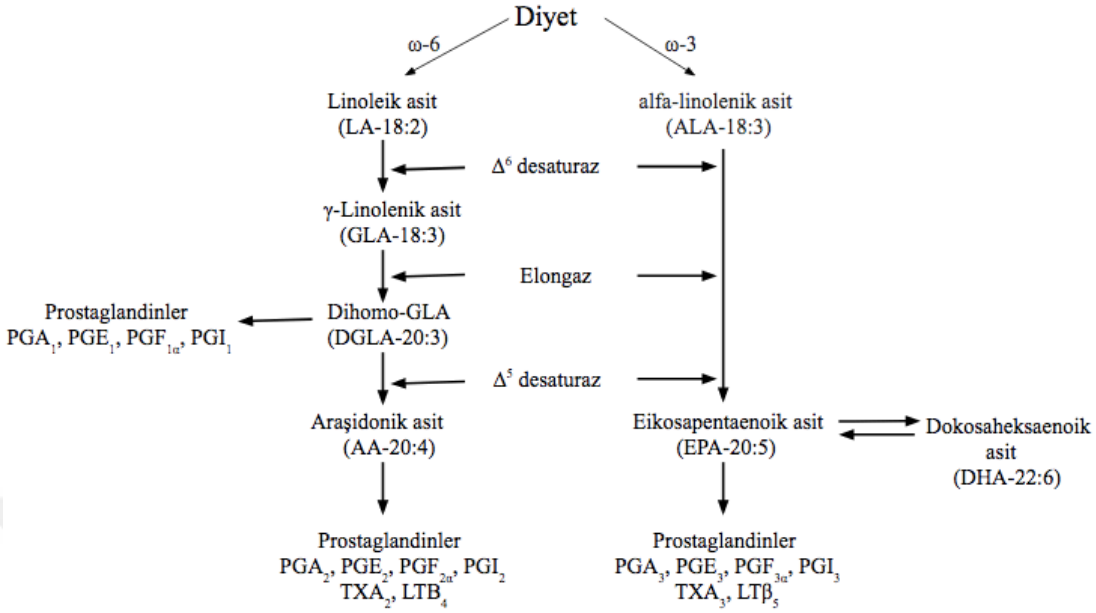
4.7.2.2. Çoklu doymamış yağ asitleri

Artmış PUFA alımının koroner kalp hastalığı olayları riskini %14,2'den %12,3'e ve kardiyovasküler hastalık olayları riskini %14,6'dan %13,0'a düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca PUFA alımı artışı ile, total kolesterolün ve trigliseridlerin düştüğü, ancak HDL veya LDL üzerine etkisinin belirsiz olduğu gözlemlenmiştir (Abdelhamid ve ark., 2018).

İnsan sağlığı ve beslenme açısından en önemli PUFA'lar, omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) grubundandır. a-linolenik asit (ALA; 18:3n-3) n-3 grubunun, linoleik asit (LA) ise n-6 grubunun öncü yağ asitleridir. Bu iki yağ asidi memeli dokularında sentezlenemedikleri için her ikisi de esansiyel yağ asitleridir ve diyet ile alınmaları gerekmektedir (Bi ve ark., 2015).

Diyet ile alınan LA ve ALA'nın metabolizmasında aynı enzim grupları rol alır. LA, Δ^6 desatüraz enzimi tarafından gamma-Linolenik asit (GLA; 18:3n-6)'e dönüştürülür. GLA, prostaglandin (PG) serilerinin öncülü olan dihomo-gamma-linolenik asit (DGLA; 20:3n-6)'i oluşturmak üzere elongaz enzimi ile uzatılır. DGLA aynı zamanda Δ^5 desatüraz enzimi tarafından araşidonik asit (AA)'e de dönüştürülebilir. AA, 2. seri PG'lerin, tromboksanların (TX'ler) ve lökotrienlerin (LT'ler) öncüsüdür. ALA ise, Δ^6 desatüraz, elongaz ve Δ^5 desatüraz enzimleri tarafından eicosapentaenoic acid (EPA; 20:5n-3) 'ya dönüştürülür. EPA, 3. seri PG, TX ve LT serisinin öncülüdür. EPA ayrıca DHA (22:6n-3)'ya da dönüştürülebilir. PG'ler, TX'ler ve LT'ler biyolojik olarak aktiftir ve aterosklerozda önemli rol oynarlar (Das, 2010) (Şekil 2).

Şekil 2. Diyetle alınan PUFA'ların metabolizması (Das, 2010'dan değiştirilerek kullanılmıştır).



ALA bitkisel kaynaklı n-3 yağ asididir. ALA'nın kardiyovasküler etkileri yeterince çalışılmamış ve kesin sonuçlar elde edilememiştir. ALA ve subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, diyet ile yüksek ALA alımının, doza bağımlı olarak, daha düşük koroner arterlerde kalsifiye aterosklerotik plak ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Djoussé ve ark., 2005).

ALA'dan daha uzun zincire sahip olan EPA ve DHA'nın en iyi besin kaynağı deniz ürünleri, özellikle yağlı balıklardır. EPA ve DHA, deniz ürünleri ile olan ilişkilerinden dolayı genellikle deniz n-3 yağ asitleri olarak isimlendirilir (Innes ve Calder, 2020). Yüksek EPA ve DHA seviyelerinin; özellikle KKH olmak üzere KVH gelişimini, miyokardiyal enfarktüs ve kardiyovasküler mortalitenin oluşumunu engellediğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Innes ve Calder, 2020). EPA ve DHA'nın; kan lipitleri, kan basıncı, kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği, trombosit agregasyonu, endotel fonksiyonu ve inflamasyon gibi KVH risk faktörlerini düzenlediği tespit edilmiş olup, bu yağ asitlerinin kardiyoprotektif etkiyi bu yollar ile gerçekleştiriyor olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu yağ asitlerinin KVH'ı birinci derecede önlediklerine yönelik kanıtlar zayıftır (Innes ve Calder, 2020).

Amerikan Kalp Birliği, miyokardiyal enfarktüs gibi yaygın KKH olan hastalara n-3 PUFA takviyesini önermektedir. Bunun ile beraber, sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş yaygın kalp yetmezliği olan hastalara da mortaliteyi ve hastaneye yatışlarını azaltmak için verilmesinin uygun olacağını belirtmiştir (Siscovick ve ark., 2017).

Japonya gibi bazı ülkelerde balık tüketimi yüksek olduğu için yeterli EPA ve DHA alınabilmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, KVH geçmişi olmayan bireyler 24 yıl izlenmiş ve uzun zincirli n-3 yağ asit alımları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucu, yüksek miktarda uzun zincirli n-3 PUFA alımının, özellikle genç yetişkinlerde uzun vadeli kardiyovasküler hastalık mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (Miyagawa ve ark., 2014).

Birçok batı ülkesinde balık tüketimi düşük olduğu için yetişkinler arasında EPA+DHA nin alımı düşüktür. Bu nedenle, bu kişilere 0,2-0,5 g/gün EPA+DHA'yı düzenli balık tüketimi ile veya gıda takviyesi olarak almaları önerilmektedir (Innes ve Calder, 2020). Bu yağ asitlerinin fazla alımı, lipit peroksidasyonunu arttırabileceği ve sitokin üretimini azaltabileceği için kullanılabilir üst seviye miktarı 2 g/gün olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, 3 g/gün gibi yüksek tüketim değerlerinin, kısa ve orta süreli randomize çalışmalarda olumsuz yan etki göstermeden kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı da gösterilmiştir (http://www.fao.org/3/i1953e/i1953e.pdf Erişim tarihi: 10 Haziran 2021).

Veganların ve vejeteryan diyet uygulayan kişilerin diyetlerinde balık bulunmadığı için n-3 PUFA alımı sıfır veya eser miktardadır. Bu kişiler de gıda takviyeleri ile eksikliği tamamlamaya çalışmaktadırlar. Bu tip durumlarda n-3 PUFA alınıp alınmadığını belirlemek KVH riskine sahip kişilerde önem kazanmaktadır. Bir kişinin diyet ile n-3 PUFA alımını değerlendirmek için yaygın olarak kabul edilen yöntem, omega-3 indeksinin ölçülmesidir. Eritrosit EPA + DHA'nın toplam eritrosit yağ asitlerinin içindeki yüzdesi omega-3 indeksi olarak adlandırılmıştır. Bu indeksin ≥%8 olması, maksimum kardiyoprotektif etki ile ilişkilendirilmiştir (Hall, 2017).

Diyetteki ana n-6 PUFA, linoleik asittir ve temel olarak bitkisel yağlar (ayçiçeği, soya, mısır v.b.) ve kuruyemişler (ceviz vb)'den alınır. Batı tipi beslenmede baskın olarak bulunur (Innes ve Calder, 2018; Bi ve ark., 2015). KKH riskini azaltmak için yapılan

önerilerden biri de SFA alımının n-6 PUFA'lar ile yer değiştirilmesidir. Ancak bu önerinin sağlığa etkileri hala tartışmalıdır.

Orta yaşlı ve ileri yaşlı erkeklerde n-6 yağ asitlerinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini inceleyen ileriye dönük kohort çalışmasında; LA'nın yüksek serum konsantrasyonlarının, KVH'dan ölüm oranları ile ters ilişkide olduğu gözlenmiştir. Daha zayıf ancak benzer bir ilişki, serum araşidonik asit (AA, C20:4n6) seviyesinde de görülmüştür. (Virtanen ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada da diyetle alınan LA, %15 daha düşük KKH olayları riski ve %21 daha düşük KKH ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu veriler, KKH'nin birincil önlenmesi için doymuş yağ asidlerinin çoklu doymamış yağ asidleri ile değiştirilmesine yönelik mevcut önerileri desteklemiştir (Farvid ve ark., 2014).

Bunun ile beraber, SFA'nın n-6 PUFA ile değiştirilmesinin KKH olaylarını ve KKH mortalitesini azaltma olasılığının düşük olduğunu söyleyen kontrollü randomize çalışmalar da bulunmaktadır (Hamley, 2017). Potansiyel proinflamatuar ve trombojenik özellikler nedeniyle yüksek LA tüketiminin kalp sağlığına zararlı olduğu konusunda endişeler de dile getirilmiştir (Ramsden ve ark., 2013). LA'nın AA'e dönüşmesi ve daha sonra bu yağ asidinden çeşitli proinflamatuar eikosanoidlerin sentezlenmesi KKH riskini artıran etmenlerden biri olarak görülmüştür (Nielsen ve ark., 2013).

Bu tartışmalar sürerken, daha yüksek LA alımının LDL kolesterolü düşürdüğü ve insülin duyarlılığını da artırdığı tepit edilmiştir. Bu nedenle Amerikan Kalp Birliği alınacak enerjinin en az %5 ila %10'unun n-6 PUFA içermesini önermiştir (Harris ve ark., 2009).

LA alımının çok artırılmasının, araşidonik asit sentezinin de artmasına yol açabileceği ve artmış araşidonik asidin KVH riskini yükseltebileceği düşünülmüştür. AA, prostaglandin ve tromboksanları sentezlemede katalizör görevi gören, siklooksijenaz enzimi için EPA ile rekabet halindedir ve oluşturduğu metabolitlerin, ateroskleroz ve KAH ile ilişkili iltihaplanma ve pıhtılaşmada rol oynadığı bilinmektedir (Sonnweber ve ark., 2018). AA'in dolaşımdaki ve yağ dokusu seviyeleri ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, AA seviyelerinin daha yüksek KVH riski ile ilişkili olmadığı

gösterilmiştir (Marklund ve ark., 2019). Bunun ile beraber AA'nın aterosklerotik KVH ve venöz tromboembolizm ile pozitif ilişkisini gözlemleyen çalışmalar da bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2021).

Δ^5 desatüraz ve Δ^6 desatüraz enzimlerinin n-3 PUFA'ya afinitesi n-6 PUFA'ya göre daha yüksektir. Batı tarzı diyetlerde LA tüketiminin fazla olması, enzimlerin de n-6 PUFA yönününe daha fazla kaymasına ve AA sentezinde artışa yol açar. Diyete EPA ve DHA gibi n-3 PUFA'lar takviye edilmesinin, kısmen bu dengesizliği düzelttiği gösterilmiştir (Wijendran ve Hayes, 2004). Bitkisel yağların tüketiminin artması ile batı diyetinde n-6 PUFA tüketimi, n-3 PUFA tüketimini geçmiştir. İdeal beslenmede n-6:n-3 oranı 1-4:1 iken, batı diyetinde bu oran 10-20:1'e kadar çıkmıştır. Buna paralel olarak, başta KVH olmak üzere inflamatuar süreçlerin dahil olduğu pek çok hastalık insidasında artış gözlenmiştir (Molendi-Coste ve ark., 2011).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 03.04.2020 tarih ve 09.2020.383 protokol numarası ile onaylanmıştır (Ek 1). Araştırmaya başlamadan önce bireylere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" (Ek 2) okutulmuş ve gönüllü onay formu imzalatılmıştır.

Çalışma, kesitsel (cross-sectional) çalışma olarak gerçekleştirilmiş olup, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalından Nisan-Eylül 2020 tarihleri arasında koroner anjiografi randevusu almış, hamile olmayan ve 18 yaş üstü 87 gönüllü hasta dahil edilmiştir.

Hastaların önce anamnezleri alındı. Angiografi işlemi öncesi hastaların kan örneklerinden serum ve plazmalar elde edilerek, analizler yapılana kadar -80^{0}C'de saklandı. Plazmadaki yağ asitlerinin miktarı, gaz kromorografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) cihazı ile, serumdaki lipoproteinlerin miktarı biyokimya otoanalizörü ile ölçüldü. Hastaların anjiyografi görüntülerinden Gensini skorları hesaplanarak koroner ateroskleroz yaygınlığı ve şiddeti hesaplandı ve bu skorlamaya göre hastalar 3 gruba ayrılarak, sonuçları incelendi. Hastalar KAH'a sahip olup olmalarına göre de 2 gruba ayrılarak ayrıca değerlendirildiler.

5.1. Hastaların Anamnez Bilgilerinin Toplanması

Koroner anjiyografi işlemi öncesi, bir form (Ek 3) yardımı ile, hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, eğitim durumu, medeni hal vb), antropometrik ölçümleri (kilo, boy), hastalık geçmişleri, ilaç, sigara ve alkol kullanımları ve ailesel hastalık öyküleri toplandı.

Hastaların BKİ değerleri;

BKİ (kg/m^2) = Vücut ağırlığı (kg) / (Boy uzunluğu)^2 (m^2)

formülü kullanılarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar, Tablo 3 'teki WHO sınıflandırması kullanılarak değerlendirildi (https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi Erişim tarihi: 14 Şubat 2021).

Tablo 1. Who'ya göre BKİ sınıflandırması (https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi erişim tarihi: 14 Şubat 2021).

BKİ değerleri (kg/m^2)	Sınıflandırma
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal ağırlık
25,0-29,9	Pre-obezite
30,0-34,9	1. derece obezite
35,0-39,9	2. derece obezite
≥ 40	3. derece obezite

5.2. Koroner Angiografik Data ve Gensini Skorlaması

Koroner anjiyografi sonuçları kullanılarak KAH'ın şiddetini kantitatif olarak belirlemek için farklı puanlamalar oluşturulmuştur. Gensini skorlamasında, hem plak yoluyla lümen daralmasına hem de darlığın lokalizasyonuna bakılmaktadır. Gensini skoru, koroner damarlanmayı, segmentlere bölerek ve daralmanın anatomik konumunu değerlendirerek, koroner arter sisteminin tamamının stenoz şiddeti hakkında bilgi vermektedir. Böylece hem lümen çapı hem de lezyonların anjiografik görünümü vasıtası ile KAH'nın ciddiyeti değerlendirilebilinmektedir (Batterman ve ark., 2020).

Koroner arterlerdeki darlığın şiddetini ve önemini hesaplamak için kullanılan Gensini skorlama sisteminde: %25-49 arası darlık için 1 puan, %50-74 arası darlık için 2 puan, %75-89 arası darlık için 4 puan, %90-98 arası darlık için 8 puan, %99 darlık için 16, %100 darlık için 32 puan verilir. Bu puanlar, her bir koroner arter ve segment için tanımlanan katsayı ile çarpılır. Bu katsayılar şu şekildedir: Sol ana koroner arter için 5, proksimal sol ön inen arter (LAD) için 2,5; proksimal sirkumfleks arter için 2,5; LAD orta segment için 1,5; sağ koroner arter, distal LAD, birinci diyagonal dal, sirkumfleks arter orta ve distal bölümler ve obtus marjinal dalları için 1; diğerleri için 0,5'tir (Gensini, 1983). Daha sonra tüm bu puanlar toplanarak, hastanın toplam Gensini puanı hesaplanır.

5.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Plazma/Serum Örneklerinin Eldesi

Koroner angiografi işlemi öncesi, hastalardan 5 mL kan EDTA'lı ve EDTA'sız tüplere alındı. Tüpler 4°C ve 4100 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra, elde edilen plazma ve serumlar eppendorflara aliquatlandı. Analizler gerçekleştirilene kadar örnekler -80°C'de saklandı.

5.4. Serumda Lipoproteinlerin Miktarının Ölçülmesi

Serum örneklerindeki total kolesterol, HDL ve trigliserid düzeyleri Beckman Coulter AU5800 cihazı kullanılarak ölçüldü. LDL ve VLDL miktarları aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

VLDL = Trigliserid / 5

LDL = Total kolesterol - HDL - VLDL

5.5. Plazmada Yağ Asitlerinin Ölçülmesi

Plazmadan lipit ekstraksiyonu Bligh ve Dyer'in geliştirdiği metoda göre yapıldı (Blight ve Dyer, 1959). Daha sonra lipit ekstraksiyonundaki yağ asitleri, metil esterlerine (FAME) dönüştürülerek (Christie, 1993) GC-MS cihazında analize hazır hale getirildi.

Gerekli madde ve gereçler: KH_2PO_4, kloroform, methanol, methanolik-HCl, distile su, hekzan, azot gazı, kapaklı cam tüpler, vorteks (S0100A-CLE-230V, Cleaver Scientific), santrifüj (Beckman Coulter, Allegra X-30R), ısıtıcı (SBH200D, Stuart), GC-MS cihazı (GC-MS QP2010; Shimadzu Scientific Instruments)

Lipit ekstraksiyonu:

- 0,4 mL plazma, kapaklı cam tüpe konuldu ve üzerine 0,3 mL 0,5M KH_2PO_4 eklenerek hafifçe çalkalandı.

- Tüpe 1,5 mL kloroform ve 0,5 mL methanol eklendi ve tüpün kapağı kapatılarak 2 dakika vortekslendi.

- Tüp 1500xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra oluşan üst faz (organik faz=methanol+su) atıldı ve alt faz (kloroform fazı) pipetle alınarak temiz bir kapaklı tüpe aktarıldı.

Transmetilasyon:

- Kloroform azot gazı altında uçurulduktan sonra, tüpe 0,5 mL 0,5N Methanolik-HCl eklendi ve cam tüpün kapağı sıkıca kapatılarak 20 dk 80 °C'de inkübe edildi ve inkübasyon sonunda 5 dk +4°C'de bekletildi.

- Daha sonra üzerine 0,5 mL distile su ve 2 mL Hekzan eklenerek tüpün kapağı kapatıldı ve 2 dk vorteks yapıldı.

- Vorteksten sonra tüp 1500 rpm hızda 5 dk santrifüj edildi.

- Santrifüj sonrası oluşan üst faz, temiz bir cam tüpe aktarıldı ve azot gazı altında uçuruldu.

- Üzerine 0,3 mL diklorometan eklendikten sonra örnekler analiz için GC-MS viallerine alındı.

GC-MS' de yağ asitlerinin analizi:

- Transmetilasyon ile elde edilen Yağ Asidi Metil Esterleri (FAME) gaz kromatografisi kütle spektrometresi kullanılarak analiz edildi. Analiz işlemleri, Marmara Üniversitesi Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma Merkezi'nde (GEMHAM) gerçekleştirildi. Analiz sırasında FAMEWAX kolonu (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm) kullanıldı. İyon kaynağı sıcaklığı 240°C'ye, detektör alan sıcaklığı 250°C'ye ayarlandı. Taşıyıcı gaz olarak 3 mL/dk akış hızında helyum kullanıldı. Enjektör sıcaklığı 250°C'ye ayarlandı. Fırın sıcaklığı 130 °C'den başlatılıp dakikada 3°C artış hızıyla 240°C'ye yükseltilerek 5 dakika tutuldu. Numuneler 1:10 dilüsyon ve 1 µL hacim ile cihaza enjekte edildi. Analiz sonucu oluşan yağ asidi pikleri, FAME standartlarıyla (The Food Industry 37 FAME mix, 35077 Restek) eşleştirilerilerek tanımlandı.

5.6. İstatistik Analizler

Çalışmamıza katılan hastalar istatistiksel analiz sırasında Gensini skorlarına göre 3 grupta değerlendirildi: Normal koroner artere sahip olanlar (Gensini 0), orta şiddette koroner arter darlığı olanlar (Gensini 1-23) ve şiddetli koroner arter darlığı olanlar (Gensini >23).

Hastalar, ayrıca, KAH'na sahip olup olmamalarına göre, 2 gruba (KAH, non-KAH) ayrılarak da değerlendirildi.

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı.

Nitel ve nicel değerlendirmeler için uygun tanımlayıcı değerler verildi. Nitel değişkenler sayı (S) ve yüzde (%) olarak, nicel değişkenler ise ortalama ($\bar{x}$) ve standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Sürekli nicel (ölçüm) verilerinin normal dağılıp dağılmadığı "Kolmogorov-Smirnov Testi" ile incelendi. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı değişkenler için "bağımsız gruplarda t testi- student's t testi" kullanılırken, non-parametrik koşullar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde pearson ki-kare (x^2) testi kullanıldı. Pearson ki kare testinin kullanımının uygun olmadığı analizlerde ise Exact-ki kare testi kullanıldı. İki değişken arasındaki ilişkinin derecesini, büyüklüğünü ve yönünü incelemek için Spearman Korelasyon katsayısı hesaplandı. Bütün istatistiksel analizlerde p değeri <0,05 ise anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6. 1. Hastaların Cinsiyet Durumlarına Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde koroner anjiyografi işlemi uygulanan 35 kadın (%40,2) ve 52 erkek (%59,8) olmak üzere toplam 87 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan bütün hastaların ortalama yaşı 60±11 olup kadın hastaların yaş ortalaması 62±13 yıl ve erkek hastaların yaş ortalaması 59±10 yıl olarak belirlendi. Her iki cinsiyet arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Kadınların ortalama BKİ değerleri 32,4±7,8 kg/m^2 iken, erkeklerin ortalama BKİ değerleri 29,3±5 kg/m^2 olarak hesaplandı. Her iki cinsiyet grubundaki hastaların BKİ'leri karşılaştırıldığında, erkeklerin BKİ'lerinin, kadınların BKİ'lerinden istatistiksel olarak anlamalı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Anjiografi işlemi öncesi hastalardan kan örnekleri alındı ve serum örneklerinde lipit ve lipoprotein düzeylerine bakıldı. Her iki cinsiyetin değerleri karşılaştırıldığında bakılan hiçbir parametrede kadın ve erkek grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

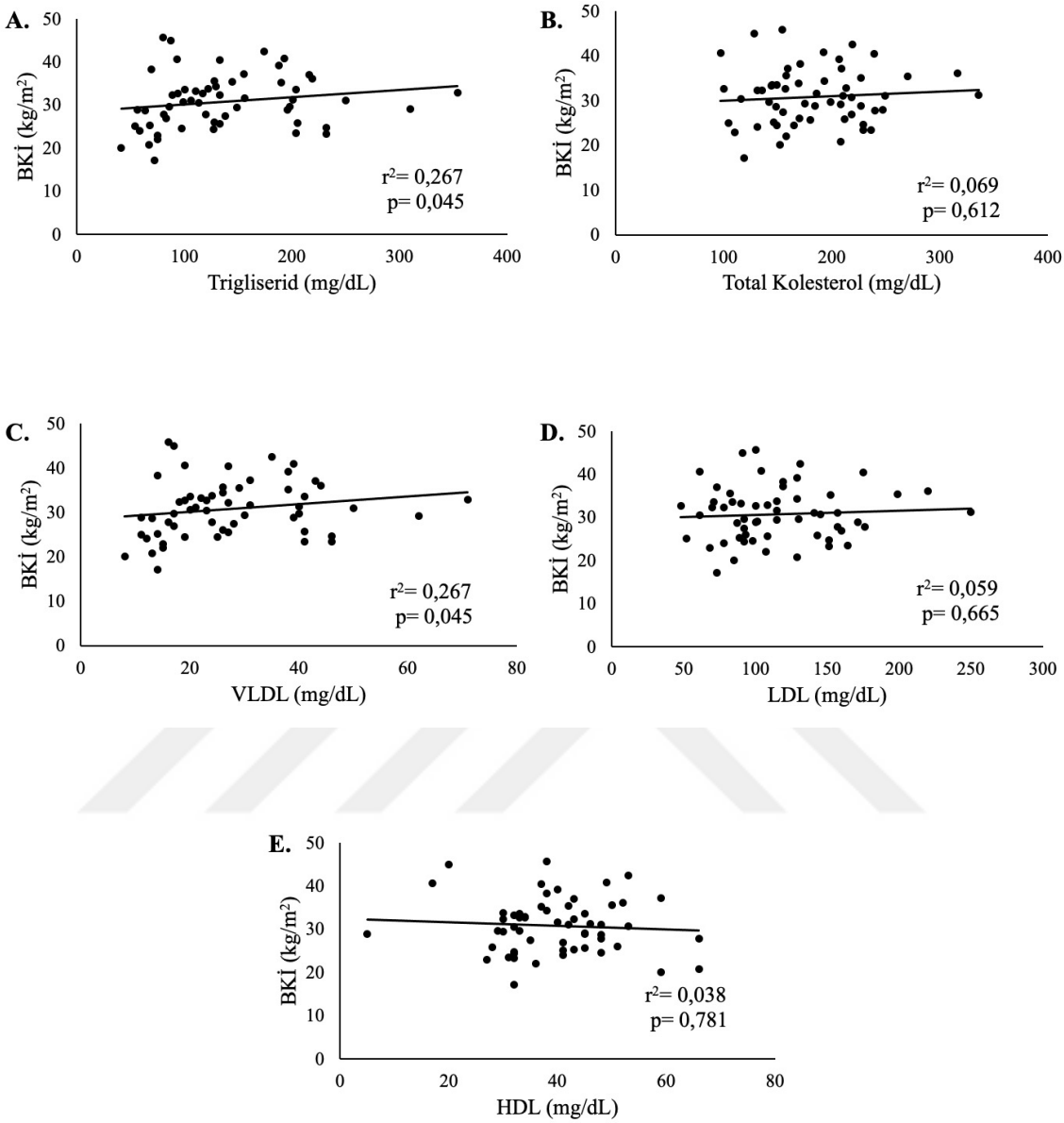
Tablo 2. Hastaların serum lipit ve lipoprotein parametreleri.

Biyokimyasal Bulgular	**Kadın (n=27)**	**Erkek (n=34)**	**p**
	x̄±SS	**x̄±SS**	
Trigliserid (mg/dL)	147±77	132±59	0,160
Total Kolesterol (mg/dL)	185±47	182±54	0,285
VLDL (mg/dL)	29±15	26±12	0,160
LDL (mg/dL)	114±39	117±45	0,151
HDL (mg/dL)	41±11	37±11	0,720

Hastaların BKİ'leri ile lipit parametreleri arasındaki ilişki Şekil 3'te verilmiştir. BKİ ile serum trigliserid miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken (r^2=0,267; p=0,045) (Şekil 3A), BKİ ile serum total kolesterol miktarı arasında bir korelasyon bulunamadı (r^2=0,069; p=0,612) (Şekil 3B).

BKİ ile serum lipoproteinler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise trigliserid bulgusuna paralel olarak VLDL ile de istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görüldü (r^2=0,267; p=0,045) (Şekil 3C). LDL ve HDL lipoproteinleri ile BKİ arasında korelasyon tespit edilemedi (r^2=0,059, p=0,665; r^2=-0,038, p=0,781) (Şekil 3D, 3E).

Şekil 3. Hastaların BKİ'leri ile serum lipit ve lipoprotein seviyeleri arasındaki korelasyon.



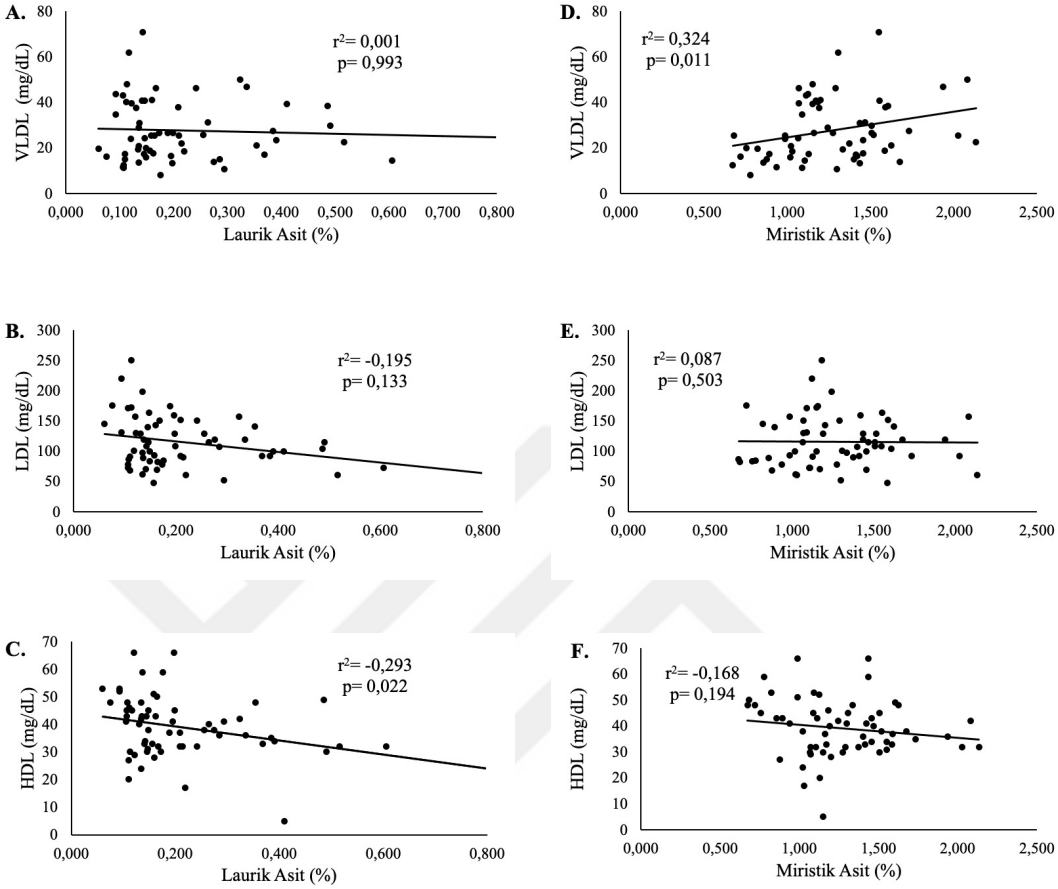
6. 2. Hastaların Serum Yağ Asit Miktarları İle Lipit/Lipoprotein Seviyeleri Arasındaki Korelasyon

Hastaların serumdaki yağ asit miktarları ile lipit/lipoprotein seviyeleri arasındaki korelasyon incelendiğinde laurik asit ve miristik asit ile olan ilişki ön plandaydı.

Serum laurik asit seviyeleri ile trigliserid ve VLDL arasında anlamlı bir korelasyon görülmezken (r^2=0,001, p=0,993), total kolesterol, HDL ve LDL arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (r^2=-0,237, p=0,066; r^2=-0,293, p=0,022; r^2=-0,195, p=0,133). Bu korelasyonlardan HDL olan ilişki istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştı (Şekil 4A, 4B, 4C).

Serum mirisitik asit ile lipit/lipoprotein seviyeleri arasındaki ilişkide ise bu yağ asidi ile trigliserid ve VLDL arasındaki istatistiki olarak anlamlı pozitif korelasyon dikkat çekmiştir (r^2=0,324; p=0,011) (Şekil 4D, 4E, 4F).

Şekil 4. Hastaların serum laurik asit ve miristik asit miktarları ile lipoprotein seviyeleri arasındaki korelasyon.



6. 3. Hastaların Koroner Arter Hastalığı Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların 76'sına KAH teşhisi konulurken, 11'inde KAH bulunmamaktaydı.

Non-KAH grubundaki hastaların %81,8'i kadın, %18,2'si erkek bireylerden; KAH grubundaki hastaların ise %34,2'si kadın, %65,8'i erkek bireylerden oluşmaktaydı. Ayrıca koroner angiografi olan kadınlarda 31 hastadan 22'sine KAH teşhisi konulurken (%70), erkeklerde 49 hastadan 47'sine (%95) KAH teşhisi konulmuştur.

Non-KAH grubundaki hastaların yaş ortalaması 55±14 yıl, KAH grubundaki hastaların yaş ortalaması 61±10 yıl olarak belirlendi. KAH grubundaki hastaların yaş ortalaması non-KAH grubundaki hastaların yaş ortalamasından yüksek idi. Ancak bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

KAH ve non-KAH gruplarındaki hastaların sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları Tablo 4'te verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında hem sigara kullanımının hem alkol kullanımının KAH grubunda, non-KAH grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 3. Hastaların sigara ve alkol kullanımına göre dağılımı.

	Non-KAH (n=11)		**KAH (n=68)**	
	n	**%**	**n**	**%**
Sigara kullanımı				
Hiç kullanmamış	7	63,6	20	29,4
Kullanıp bırakmış	1	9,1	21	30,9
Hala kullanıyor	3	27,3	27	39,7
Alkol tüketimi				
Hiç kullanmamış	10	90,9	49	72,1
Kullanıp bırakmış	0	0,0	9	13,2
Hala kullanıyor	1	9,1	10	14,7

KAH gelişimi için risk faktörleri arasında olan tip 2 diyabet ve hipertansiyonun çalışmaya katılan hastalardaki varlığı incelendiğinde; non-KAH grubundaki hastaların %36,4'ünün tip 2 diyabet ve %45,5'inin hipertansiyon hastası olduğu tespit edilirken, bu oranlar KAH grubunda sırası ile %45,9 ve %66,2'e yükselmişti.

BKİ'leri hesaplandıktan sonra hastalar, Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre *zayıf*, *normal*, *hafif şişman* ve *şişman* gruplarına ayrıldı (Tablo 5). Bu gruplandırmadaki veriler incelendiğinde; non-KAH grubuna göre KAH grubunda, *hafif şişman* yüzdesinin daha yüksek ama *şişman* yüzdesinin daha düşük olması dikkat çekti.

Tablo 4. Hastaların beden kitle indeksine göre değerlendirilmesi.

	Non-KAH (n=11)		KAH (n=66)	
	n	**%**	**n**	**%**
BKİ (kg/m^2)				
Zayıf (≤ 18,5)	1	9,1	1	1,5
Normal (18,5-24,99)	2	18,2	11	16,7
Hafif şişman (25,0-29,99)	2	18,2	22	33,3
Şişman (≥ 30)	6	54,5	32	48,5

Hastaların serumdaki lipit/lipoprotein seviyelerine göre KAH ve non-KAH grupları karşılaştırılarak incelendiğinde KAH grubundaki hastaların total kolesterol, trigliserid, VLDL ve LDL seviyelerinin daha yüksek, HDL seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Ancak bu değişikliklerin istatistiki olarak anlamlılık kazanmadığı görüldü. (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 5. Lipit parametreleri.

Biyokimyasal Bulgular	**non-KAH (n=9)**	**KAH (n=46)**	**p**
	x̄±SS	**x̄±SS**	
Trigliserid (mg/dL)	117±78	148±67	0,214
Total Kolesterol (mg/dL)	167±31	187±54	0,283
VLDL (mg/dL)	23±16	30±13	0,214
LDL (mg/dL)	100±22	118±44	0,259
HDL (mg/dL)	43±10	39±11	0,310

Çalışmaya katılan hastaların KAH durumuna göre serum yağ asit yüzdelerinin karşılaştırılması GC-MS analizinden sonra yapıldı (Tablo 7).

KAH grubundaki hastaların SFA düzeyleri ile non-KAH grubundaki hastaların SFA düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ancak KAH grubunda, non-KAH grubuna göre miristik asit ve laurik asit düzeylerinde yükselme eğilimi görüldü. Serumdaki majör SFA olan palmitik asit yüzdesinde ise KAH grubunda düşme eğilimi bulunmaktaydı.

Serumdaki başlıca MUFA olan oleik asit seviyesi KAH grubunda non-KAH grubuna göre daha yüksekti ($p>0,05$).

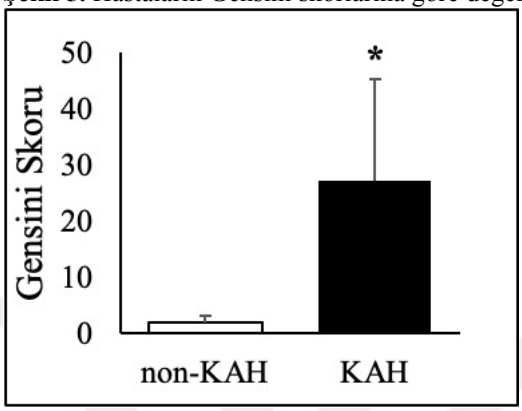
İki grup arasında PUFA seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi (Tablo 7).

Tablo 6. Hastaların KAH durumuna göre serum yağ asit seviyelerinin değerlendirilmesi.

Serum Yağ Asitleri (%)	Non-KAH (n=11)	KAH (n=76)	p
	x̄±SS	x̄±SS	
SFA	66,79±2,7	66,26±3,7	0,577
Laurik asit (12:0)	0,20±0,1	0,25±0,2	0,548
Miristik asit (14:0)	1,12±0,3	1,29±0,3	0,091
Palmitik asit (16:0)	43,80±2,5	42,75±2,6	0,217
Margarik asit (17:0)	0,66±0,1	0,65±0,1	0,661
Stearik asit (18:0)	19,46±2,4	19,68±3,7	0,798
Araşidik asit (20:0)	0,23±0,1	0,23±0,1	0,540
Behenik asit (22:0)	0,48±0,1	0,45±0,1	0,581
Lignoserik asit (24:0)	0,27±0,1	0,32±0,1	0,109
MUFA	10,02±1,8	10,64±1,8	0,296
Palmitoleik asit (16:1)	0,70±0,2	0,63±0,3	0,310
Oleik asit (18:1)	7,93±1,5	8,61±1,6	0,186
PUFA	23,19±2,0	23,10±2,9	0,930
Linoleik asit (18:2)	14,51±2,1	14,39±2,6	0,895
DGLA (20:3)	1,19±0,4	1,34±0,4	0,199
Araşidonik asit (20:4)	5,14±1,6	4,74±1,1	0,439
DHA (22:6)	1,77±0,4	1,90±0,8	0,888
Total n-6 PUFA	21,19±1,9	20,90±2,9	0,669
Total n-3 PUFA	1,99±0,5	2,22±0,9	0,637
n-6/n-3 PUFA	11,18±3,0	10,71±4,1	0,655

KAH grubu ile non-KAH grubunun gensini skor ortalamaları karşılaştırıldığında; non-KAH grubunun ortalama gensini skoru 2,0±2,5 iken, KAH grubunda bu skorun 29,7±27,2'e yükseldiği tespit edildi. Bu artış istatistiksel olarak çok anlamlı bir artıştı ($p<0,001$) (Şekil 5).

Şekil 5. Hastaların Gensini skorlarına göre değerlendirilmesi.



*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

6. 4. Hastaların Gensini Skorlarına Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların, gensini skorları hesaplanarak 3 gruba ayrıldı: Gensini(0) grubunda 11 hasta; Gensini(1-23) grubunda 40 hasta ve Gensini(>23) grubunda 32 hasta bulunmaktaydı.

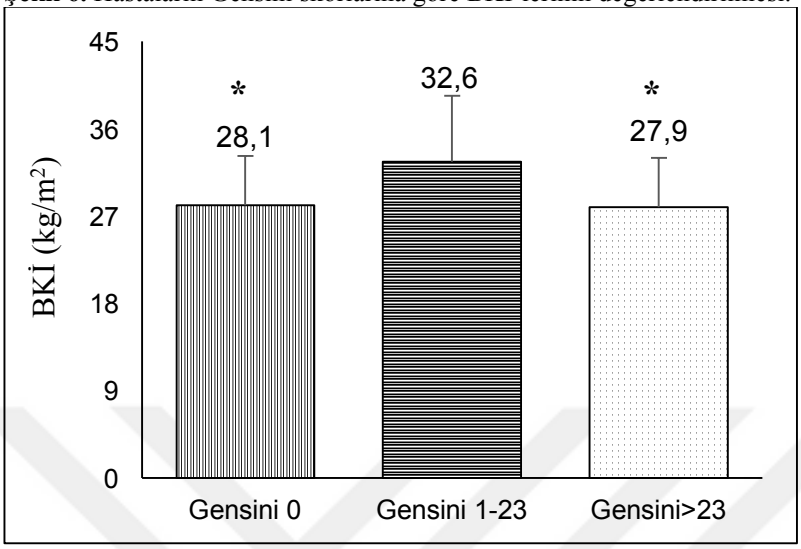
Gruplardaki hastaların cinsiyet durumları incelendiğinde; Gensini(0) grubunun %55'ini, Gensini(1-23) grubunun %50'sini ve Gensini(>23) grubununun %25'ini kadınların oluşturduğu görüldü.

Gensini(1-23) ve Gensini(>23) gruplarının yaş ortalamaları, Gensini(0) grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Gensini(0) grubunun yaş ortalaması 52±12 yıl; Gensini(1-23) grubunun yaş ortalaması 61±11 yıl ve Gensini(>23) grubunun yaş ortalaması 61±10 yıl olarak kaydedildi.

Gensini skorlarına göre gruplandırılan hastaların BKİ verileri bu gruplara göre incelendiğinde; Gensini(1-23) grubundaki hastaların BKİ'leri Gensini(0) grubuna göre göre anlamlı olarak yüksekti. Bunun ile beraber Gensini(>23) grubundaki

hastaların BKİ'leri Gensini(1-23) grubundan anlamlı olarak düşüktü (p<0,05) (Şekil 6).

Şekil 6. Hastaların Gensini skorlarına göre BKİ'lerinin değerlendirilmesi.



Gensini skorlarına göre gruplandırılan hastaların serumdaki lipit/lipoprotein seviyeleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi (p>0,05). Gensini(0) grubuna göre, Gensini(1-23) ve Gensini(>23) grubunun trigliserid ve VLDL düzeyleri, yükselmiş bulundu (p=0,589, p=0,156). Bunun ile beraber, Gensini(>23) grubuna göre, Gensini(0) grubunun ve Gensini(1-23) grubunun HDL seviyeleri daha yüksekti (p=0,236, p=0,123) (Tablo 8).

Tablo 7. Hastaların Gensini skoruna göre lipit/lipoprotein parametreleri.

Biyokimyasal Bulgular	Gensini(0) (n=9)	Gensini (1-23) (n=27)	Gensini (>23) (n=21)
	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS
Trigliserid (mg/dL)	105±54	138±62	158±77
Total Kolesterol (mg/dL)	184±35	195±58	178±40
VLDL (mg/dL)	21±11	28±12	32±15
LDL (mg/dL)	120±33	125±48	109±35
HDL (mg/dL)	43±10	42±10	35±12

Aynı grupların plazma yağ asit düzeyleri Tablo 10'da sunulmuştur. KAH ve non-KAH grupları karşılaştırıldığında; SFA, MUFA ve PUFA değerleri açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak Gensini(>23) grubunun PUFA değeri diğer gruplara göre daha düşüktü.

Laurik asit ve miristik asit seviyeleri gruptaki gensini skoru yükseldikçe artmaktaydı. Bu artış Gensini(0) grubu ile Gensini(>23) grupları arasında istatistiki olarak anlamlıydı ($p>0,05$). Gensini(0) ve Gensini(>23) gruplarındaki hastaların PUFA'ları karşılaştırıldığında linoleik asit ve araşidonik asit seviyelerinin Gensini(>23) grubunda daha düşük olduğu görüldü. Ancak bu düşüklük istatistiki olarak anlamlılık kazanmamıştı.

MUFA yağ asitleri olan, palmitoleik asit ve oleik asit seviyeleri, gruplar arasında farklılık göstermedi.

Total n-6 PUFA seviyelerine bakıldığında; Gensini(>23) grubunda Gensini(1-23) grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olmayan bir düşüş vardı. Total n-3 PUFA ve DHA seviyelerinde gruplar arasında bir değişiklik gözlemlenmedi. n6/n-3 PUFA oranı incelendiğinde; Gensini(>23) grubunda Gensini(1-23) grubuna göre, total n-6 PUFA'daki değişikliğe bağılı olarak, istatistiki olarak anlamlı olmayan bir azalma izlendi (Tablo 9).

Tablo 8. Hastaların Gensini skoruna göre serum yağ asit seviyelerinin değerlendirilmesi.

	Gensini(0) **n=11**	**Gensini(1-23)** **n=40**	**Gensini(>23)** **n=32**
	x̄±SS	**x̄±SS**	**x̄±SS**
SFA	66,13±2,7	66,09±3,8	67,16±3,4
Laurik asit (12:0)	0,15±0,04	0,23±0,2	0,29±0,2
Miristik asit (14:0)	1,07±0,2	1,25±0,3	1,34±0,3
Palmitik asit (16:0)	43,30±2,1	42,77±2,9	43,33±2,6
Margarik asit (17:0)	0,69±0,1	0,64±0,1	0,67±0,1
Stearik asit (18:0)	19,35±3,5	19,62±3,1	20,03±4,4
Araşidik asit (20:0)	0,24±0,1	0,24±0,1	0,23±0,1
Behenik asit (22:0)	0,47±0,1	0,47±0,1	0,44±0,2
Lignoserik asit (24:0)	0,27±0,1	0,34±0,1	0,31±0,1
MUFA	10,15±1,5	10,44±1,7	10,69±1,9
Palmitoleik asit (16:1)	0,65±0,3	0,65±0,3	0,64±0,2
Oleik asit (18:1)	8,0±1,1	8,38±1,5	8,65±1,7
PUFA	23,72±1,8	23,47±3,1	22,15±2,7
Linoleik asit (18:2n6)	14,64±1,8	14,97±2,8	13,59±2,4
DGLA (20:3n6)	1,29±0,3	1,36±0,4	1,30±0,4
Araşidonik asit (20:4n6)	5,22±1,3	4,61±1,2	4,73±1,0
DHA (22:6n3)	1,92±0,6	1,86±0,8	1,84±0,5
Total n-6 PUFA	21,50±1,8	21,31±3,1	20,99±2,6
Total n-3 PUFA	2,22±0,7	2,17±1,0	2,16±0,6
n-6/n3 PUFA	10,61±3,4	11,50±4,6	10,08±3,4

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

KVH, kalp ve dolaşım sistemi bozuklukları içeren ve çoğunlukla altta yatan gelişme nedeni ateroskleroz olan hastalıktır. Yaşam boyunca yavaş yavaş gelişen ve uzun süre asemptomatik kalan kronik bir durumdur. Genellikle sadece ilerlemiş hastalık semptomlara neden olur veya ilk semptom ani ölüm olabilir. Yapılan istatistikler ile 2030 yılına kadar her yıl 23,6 milyon kişinin KVH'dan öleceği tahmin edilmektedir. KAH'nın gelişiminin birçok değiştirilemeyen (yaş, cinsiyet, genetik miras), ve değiştirilebilen (tütün, fiziksel hareketsizlik, kötü beslenme alışkanlıkları, yüksek tansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi, obezite) risk faktörlerine bağlı olduğu gözlemlenmiştir (Francula-Zaninovic ve Nola, 2018).

Her yaş grubunda erkeklerin kadınlara göre daha fazla oranda KKH sahip olduğu belirtilmiştir. Hastalığın görülme yaşı kadınlarda 10 yıl daha geç olarak belirlenmiştir (Emslie, 2005). Bu çalışma grubunda da KAH teşhisi alan hastaların %65,8'i erkek hastalar oluştururken, KAH teşhisi konma oranı kadınlarda %70, erkeklerde %95 idi.

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak KAH için güçlü bir değiştirilemez risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Grundy ve ark., 2004). Genel popülasyona bakıldığında kronik kalp hastalıklarından ölen bireylerin yaklaşık % 80'inin altmış yaş ve üzeri bireyler olduğu tespit edilmiştir (Baysal ve ark., 2014). Yaşın artışı ile birlikte diğer risk faktörlerinin de etkisinin değiştiği çalışmalarca kanıtlanmıştır. LDL'yi düşürmek ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, KAH riskini düşürmek amacı ile serum kolesterolünü düşürmenin etkisinin yaşla birlikte değiştiği gözlenmiştir. Serum kolesterolündeki her %10'luk azalma, KAH riskini 40 yaş ve altında %50, 40-50 yaşlarda %40, 50-60 yaşlarda %30 ve 70 yaş üzerinde %20'lik bir düşüş sağlayabilmektedir (Law ve ark., 1994). He ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yaş arttıkça Gensini skorunun da anlamlı derece arttığı bulunmuştur (He ve ark., 2014). Bu çalışmada da KAH tanısı alan hastaların yaş ortalaması 62±10 iken non-KAH grubundaki hastaların yaş ortalamasının 55±14 olması bu verileri destekler niteliktedir. Ayrıca hastalar Gensini skorlarına göre değerlendirildiğinde; Gensini skoru yüksek olan hastaların yaşı Gensini skoru 0 olan hastalara göre anlamlı derecede yüksekdi.

Sigara içmenin KVH'ın yaklaşık %10'una neden olduğu gösterilmiştir (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789241563871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y Erişim tarihi: 6 Haziran 2021). Sigarayı bırakmanın koroner kalp hastalığı mortalitesi üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çok sayıda prospektif kohort çalışması bulunmaktadır. Sigarayı bıraktıktan yaklaşık 10 yıl sonra koroner kalp hastalığı ölüm riskinin, hiç sigara içmemiş kişilerin ölüm risk oranına düştüğü gözlemlenmiş olmakla beraber bu orana ulaşabilmek için çok daha uzun bir sürenin gerekli olduğunu belirtenler de bulunmaktadır (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43685/9789241547178_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y Erişim tarihi: 6 Haziran 2021). İngiliz doktorlar üzerinde 50 yıl takip edilerek gerçekleştirilen bir çalışmada, sigarayı bırakma yaşının, yaşam süresi ile yakından ilişkili olduğu ve 35-44 yaş aralığında bırakanların, hiç sigara kullanmayan bireylerle benzer yaşam süresine sahip olduğu görülmüştür (Doll ve ark., 2004). İstanbul'da yapılan bu çalışmada da KAH grubundaki hastalarda sigara kullanımı daha yaygın bulunurken, non-KAH grubunda hiç sigara kullanmamış hastalar daha çoğunluktaydı. Bu nedenle T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015-2020 Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı'na, tütün kullanımının engellenmesi ve sigara kullanan kişilerin sigarayı bırakması yönünde politikaların geliştirilmesi konusunu da eklemiştir (https://tkd.org.tr/TKDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damar-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi.pdf Erişim tarihi: 6 Haziran 2021).

Alkol tüketimi ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki karmaşıktır. Bu ilişki alkol tüketiminin düzeyine ve şekline bağımlıdır. Kronik yüksek alkol (60 gr/gün saf alkol) tüketiminin KVH riskini doğrudan arttırdığı gösterilirken, bazı kesimlerde düşük miktarlarda içki içmenin HDL kolesterol seviyesine etki ederek kardiyovasküler risklerde azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ancak, tüketim sıklığının artması ile bu etkilerin görülme eğilimi de düşmektedir (Mendis ve ark., 2011). 84 çalışmanın derlenmesi ile yapılan bir meta-analizde; günde yaklaşık 1 kadeh alkol tüketiminin, hiç alkol tüketmeyenlerle göre KVH riskini yaklaşık %14-25 oranında azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu olumlu potansiyel, daha fazla miktarda alkol tüketimi ile sonuçlandığında ölüm oranlarının yükseldiği gözlemlenmiştir (Ronksley ve ark.,

2011). Bu çalışmada da KAH grubunda alkol tüketiminin, non-KAH grubuna göre daha yüksek olması, alkol tüketiminin KAH ile olan ilişkisini onaylamıştır.

Arteriyel hipertansiyon, KVH için en önemli bağımsız risk faktörüdür Çoğu gelişmiş ülkede yetişkinlerin %30'undan fazlası arteriyel hipertansiyondan muzdariptir (Francula-Zaninovic ve Nola, 2018). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasının 2003 yılı sonuçlarına göre hipertansiyonun ülkemizdeki prevalansının %31,8 olduğu ve yaşla birlikte bu oranın daha da arttığı sonucuna varılmıştır (Altun ve ark., 2005). 2014 yılında İran'da yapılmış bir çalışmada, hipertansiyon görülme oranı, non-KAH hastalarda %35,1 KAH olan hastalarda %42,9 olarak saptanmıştır (Nazeminezhad ve ark., 2014). Bu çalışmada da bu oranlar non-KAH grubunda %45,5; KAH grubunda %66,2 olarak saptanmış olup, bu sonuçlar geçmiş çalışmaları destekler niteliktedir.

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olmasının yanında diyabetli hastalar, diyabeti olmayan hastalara göre kardiyovasküler olaylar açısından daha kötü prognoza ve kardiyak ölüm riskine sahiptir (Ledru ve ark., 2001). Tip 2 diyabette görülen artmış inflamatuar durum artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (Hess ve Grant, 2011). Artmış glikoz değerlerinin; obezite, yüksek kan basıncı, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid seviyesi gibi diğer KVH risk faktörlerini de tetikleyerek insidansı daha da arttırdığı gösterilmiştir (Mendis ve ark., 2011). 2014'te yayımlanmış bir çalışmada hastaların koroner angiografi sonuçlarına göre KAH varlığı tespit edilmiş ve KAH olmayan bireylerin %15,1'inde diyabet görülürken, KAH grubundaki bireylerin %29,5'inin diyabet hastası olduğu görülmüştür (Ghanbari ve ark., 2014). 2013 yılında yapılmış bir çalışmaya göre ise Gensini skoru ile diyabet ve non-diyabet hastalar karşılaştırılmış ve diyabetik hastalarda Gensini skorunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Niccoli ve ark., 2013). Bu çalışmada da benzer şekilde non-KAH grubundaki hastaların %36,4'ünde diyabet varlığı görülürken, KAH grubundaki hastalarda bu oran %45,9'a yükselmiştir.

Obezite, yüksek kan basıncı, glikoz intoleransı, tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve morbidite ve mortalite oranını doğrudan etkilemektedir (Mendis ve ark., 2011). Uzun yıllardır

yapılan çalışmalar ile obezite ve mortalite arasındaki doğrusal ilişki kanıtlanmış olsa da KVH ile obezite arasındaki ilişki hakkında 'obezite paradoksu' olarak da isimlendirilen ve obezitenin KVH'li bireyler arasında koruyucu olabileceğini söyleyen çelişkili raporlar da bulunmaktadır. Bu paradoksu açıklamak için öne sürelin teorilerde sürecinde; Yağ dokusundan salgılanan leptin ve tümör nekroz faktörü alfa gibi belirli hormonlar ve sitokinler, obezite, kardiyovasküler olaylar ve mortalite arasındaki ilişkinin olası moderatörleri olarak öne sürülmüştür. Ayrıca, konjestif kalp yetmezliği gibi bazı katabolik KVH durumlarında görülen kas, kemik ve yağ kütlesi kaybı daha ciddi hastalık göstergesi olarak kabul edilir. Obez bireyler, böyle katabolik bir süreci, daha yüksek metabolik rezervleri nedeniyle daha iyi tolere edebilirler. Bu da daha iyi prognoz ve sağkalım ile sonuçlanır (Banack ve Kaufman, 2014). Bu çalışmada da BKİ değerlerine bakılmış olup hastalar Gensini skoruna göre değerlendirildiğinde; Gensini skoru 1-23 arasında olan hastaların BKİ ortalaması, beklenildiği gibi, Gensini skoru 0 olan hastalarınkinden daha yüksekken, Gensini skoru 23'den yüksek olan hastaların BKİ ortalaması azalmıştı. Bu sonuçlar obezite paradoks hipotezini destekler nitelikte olmakla beraber altta yatan mekanizmanın açıklanabilmesi için daha fazla klinik ve hayvan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAH'ın değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olan dislipidemi patogenezinde başrolü oynayan yağ asitlerinin, KAH ile ilişkisi pek çok kontrollü beslenme, gözlemsel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Lipit profilindeki değişikliklerin ve yağ asit metabolizmasındaki bozuklukların lipotoksisiteye yol açarak KAH'nı artırabileceği gözlenmiştir (Woodside ve Kromhout, 2005). Bu nedenle kandaki ideal yağ asit kompozisyonunun anlaşılması, KAH'ı önleyici tedbirlerin alınmasını kolaylaştıracağı için, halk sağlığı için önemli bir fayda sağlayacaktır. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalar bu kompozisyonun ne olması gerektiği konusunda net sonuçlar sunamamıştır. Yapılan bu çalışmada KAH'na sahip olan ve olmayan kişilerin yağ asit profilleri karşılaştırılarak bu konuya katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

Serbest yağ asitleri, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk belirteci olmasının yanında birçok yolak ile aterosklerozu da indükleyebilmektedirler (He ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2017). Pek çok çalışma, diyetle alınan doymuş yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğini,

PUFA'nın ise kalp koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (Siri-Tarino ve ark., 2010; Willett ve ark., 2012). MUFA alımı ile ilgili çalışmalarda ise önemli bir ilişki bulunamamıştır (Schwingshackl ve Hoffmann, 2012). Bu çalışmaların çoğunda spesifik yağ asitlerinin diyet ile alımının KAH üzerindeki etkisi anketler yardımıyla incelenmiştir (Willett ve ark., 2012). Ancak kandaki yağ asitleri seviyesinin kantitatif ölçümü yapılarak değerlendirme sunan çalışma sayısı az sayıdadır. Bu çalışmalar her bir yağ asidinin, KAH riski açısından farklı hatta zıt etkiler gösterebileceği yönündedir (Chei ve ark., 2018).

Hiperkolesteroleminin KVH riskini doğrudan arttırdığı bilinmektedir. Kandaki kolesterolün çoğunu taşıyan LDL miktarındaki artış ile KVH gelişimi arasındaki pozitif ilişki belirtilmiştir (Francula-Zaninovic ve Nola, 2018). SFA'ların bir bütün olarak LDL-kolesterol düzeylerini yükselttiği gösterilmiş olmak ile beraber bu grup içindeki bireysel yağ asitlerinin LDL-kolesterol üzerine farklı etki ettiği gösterilmiştir. SFA'lardan laurik asit, miristik asit ve palmitik asidin kolesterol yükseltici özellikleri fazlayken, stearik asit ve 12'den daha az karbon atomlu doymuş yağ asitlerinin serum kolesterol konsantrasyonlarını yükseltmediği düşünülmektedir (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43685/9789241547178_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y Erişim tarihi: 6 Haziran 2021). Mensink ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı 60 kontrollü çalışmanın meta-analizi sonucuna göre, laurik asit, tüm yağ asitleri arasında kolesterol yükseltici etkisi en fazla olan yağ asididir. Ancak laurik asidin bu etkisi LDL kolesterolü değil, HDL kolesterolü yükseltmek şeklindeydi. (Mensink ve ark., 2003). Fattore ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı sistematik derlemede de kolesterol parametrelerini laurik asit ve miristik asidin palmitik asitten; palmitik asidin de stearik asitten daha fazla etkilediği belirtilmiştir (Fattore ve ark., 2014). Bi ve arkadaşlarının, plazma yağ asitlerinin metabolik risk faktörleri ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada da miristik asidin total kolesterol ve LDL'yi anlamlı derecede arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (Bi ve ark., 2019). KAH şiddeti ile plazma yağ asit ilişkisini değerlendiren bir çalışmada ise laurik asit seviyesi KAH grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre artış göstermişken, miristik asit seviyesinin KAH grubunda azaldığı görülmüştür (Hadj Ahmed ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda ise plazma laurik asit seviyesi ile LDL ve HDL seviyeleri arasında ters bir ilişki görülmesinin yanında HDL üzerindeki

bu etkinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Plazma miristik asit seviyesi ile VLDL seviyesi arasında ise anlamlı şekilde pozitif bir ilişki görülürken, HDL ile negatif ilişki gözlemlendi. Ayrıca laurik asit ve miristik asidin Gensini skoru ile ilişkisi değerlendirildiğinde; hastalık şiddeti arttıkça bu yağ asitlerinin plazma seviyelerinin de arttığı görülmüştür.

Oleik asidin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisine yönelik yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmuştur. Japon hastalar ile yapılan prospektif kohort çalışmasında her bir yağ asidinin KAH üzerine etkisi incelenmiş ve KAH'a sahip bireyler ile kontrol grubundaki bireyler arasında serum oleik asit seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak oleik asidin büyük miktarını oluşturduğu MUFA'lar ile KAH arasında ilişki incelendiğinde; KAH hastalarında MUFA miktarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Chei ve ark., 2018). KAH olan hastalardaki serum yağ asit profili ile koroner lezyon boyutu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada ise düşük ve orta düzeyde lezyonu olan hastalarda, lezyonu olmayan hastalara kıyasla yüksek serum oleik asit ve total MUFA seviyeleri gözlemlenmiştir (Duarte ve ark., 2016). MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) kohortunda, plazma oleik asidin KVH ile ilişkili olup olmadığı incelenmiş ve araştırmacıların bir önceki çalışmalarına benzer şekilde oleik asidin KVH ve risk faktörleri üzerinde olumsuz etkisi gözlemlenmiştir (Steffen ve ark., 2018). Bu çalışmada da KAH grubundaki hastalarda, non-KAH grubundaki hastalara göre plazma oleik asit seviyesinde anlamlı olmayan artış görülmüştür. Gensini skorlamasına göre değerlendirme yapıldığında ise, Gensini skoru arttıkça oleik asit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış belirlenmiştir.

KVH riskini azaltmak için yapılan bazı diyet önerilerinde SFA'ların n–3 ve n–6 PUFA'larla yer değiştirilmesi bulunmaktadır (Farvid ve ark., 2014). Ancak bu konuda yapılan araştırma sonuçlarında çelişkiler bulunmaktadır. Serum n-6 PUFA'ların temel kaynağı olan linoleik asitle yapılan çalışmalar farklı sonuçlar elde etmiştir. Borges ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde serum yağ asit seviyeleri ile KKH arasındaki ilişki modellenmeye çalışılmış ve hasta ve kontrol gruplarının linoleik asit seviyeleri arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (Borges ve ark., 2020). Diğer yandan, KAH ve diğer KVH'ın risk faktörlerinin değerlendirildiği

Finlandiya'da yapılan prospektif kohort çalışmasında; yüksek serum LA konsantrasyonları, daha düşük KVH'dan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. (Virtanen ve ark., 2017). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise KAH grubu ile non-KAH grubundaki linoleik asit seviyeleri arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Linoleik asitten türevlenen araşidonik asitle KAH arasındaki ilişkiyi açıklarken oluşan çelişkileri gidermek üzerine yapılan çalışmalar da hala devam etmektedir. Koroner arter lezyonu olan bireylerin serum araşidonik asit seviyeleri, lezyonu olmayan bireylerinki ile karşılaştırıldığında gruplar arasında herhangi bir istatistiki fark bulunamamıştır (Duarte ve ark., 2016). Buna paralel olarak, KAH riski ile serum yağ asitlerinin ilişkisini araştıran çalışmada, serum araşidonik asit seviyelerinin etkili olmadığı gözlemlenmiştir (Chei ve ark., 2018). Bu çalışmada ise, KAH olan hastaların serum araşidonik asit seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Geçmiş yıllarda yapılan pek çok çalışmada n-3 PUFA ile KVH arasındaki ilişki incelenmiştir. 79 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan Cochrane meta-analizinde, n-3 yağ asitlerinin KVH önleme ve tedavi etmede pozitif ya da negatif bir etkisini görmemişlerdir (Abdelhamid ve ark., 2018). 77 917 katılımcı ve 10 randomize kontrollü çalışmayı içeren başka bir meta-analizde ise kontrol grubu ile n-3 yağ asit takviyesi verilen deney grubu arasında KVH riskleri açısından anlamlı bir düşüş kanıtlanamamıştır (Aung ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda da KAH'na sahip hastalar ile non-KAH hastalar arasında serum n-3 yağ asitleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hem n-3 yağ asitleri hem n-6 yağ asitlerinin KVH açısından farklı etkilere sahip olmasının yanında bu iki yağ asidinin serumdaki oranlarının da üzerinde durulmaktadır. n-6/n-3 oranının hastalıklarda biyokimyasal kullanımı oldukça tartışmalıdır. n-6 yağ asitlerinin pro-inflamatuar özelliklerinden dolayı bu zamana kadar yapılan çalışmalar n-6/n-3 oranını düşürmenin KVH için önmeli rol oynadığını söylese de yakın zamanda 30 kohort çalışması ile yapılan bir meta-analizde, daha dolaşımdaki LA ve AA'in daha düşük KVH riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Marklund ve ark., 2019). Bu bulgular, bu oranın kullanımının geçersiz olduğunu ve klinik öneminin sadece vücudun genel "omega" durumunu patolojik koşullarla

ilişkilendirmek için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir (Davinelli ve ark., 2020). Biz de çalışmamızda n-6/n-3 PUFA oranlarında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlemlemedik.

Sonuç olarak, çalışmamızda bildirilen KAH'daki lipid profilindeki değişiklikler, spesifik lipit indekslerinin KAH varlığını tespit ve tedavi etmek ayrıca risk faktörlerini değerlendirmek için farklı ve önemli bir bilgilendirici değere sahip olduğunu göstermiştir. Serum yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin altında yatan mekanizmaların açıklığa kavuşturulması ve detaylandırılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 30;11(11):CD003177.

Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X, Brown TJ, Hanson S, Jimoh OF, Ajabnoor SM, Deane KH, Song F, Hooper L. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 27;11(11):CD012345.

Akhabue E, Thiboutot J, Cheng JW, Vittorio TJ, Christodoulidis G, Grady KM, Lerakis S, Kosmas CE. New and emerging risk factors for coronary heart disease. Am J Med Sci. 2014 Feb;347(2):151-8.

Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. Mayo Clin Proc. 2017 Jan;92(1):15-29.

Alfarisi HA, Mohamed ZB, Ibrahim M. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. Egyptian Journal Of Basic And Applied Sciences. 2020: 7(1);116–125.

Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Cağlar S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens. 2005 Oct;23(10):1817-23.

Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, CerezoOlmos C, Underberg J, Keech A, Tokgözoğlu L, Bonaca MP. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? Atherosclerosis. 2021 Feb;319:51-61.

Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. JAMA Cardiol. 2018 Mar 1;3(3):225-234.

Aziz M, Yadav KS. Pathogenesis of Atherosclerosis A Review. Medical & Clinical Reviews. 2016; 2(3):22.

Baer DJ, Novotny JA. Consumption of cashew nuts does not influence blood lipids or other markers of cardiovascular disease in humans: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2019 Feb 1;109(2):269-275.

Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. Prev Med. 2014 May;62:96-102.

Bangalore S, Fayyad R, Messerli FH, Laskey R, DeMicco DA, Kastelein JJ, Waters DD. Relation of Variability of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Blood Pressure to Events in Patients With Previous Myocardial Infarction from the IDEAL Trial. Am J Cardiol. 2017 Feb 1;119(3):379-387.

Baysal A, Aksoy M, Besler T, Bozkurt N, Keçecioğlu S, Pekcan G, Mercanligil SM, Yıldız E. Diyet El Kitabı. 8.basım, Hatipoğlu yayınevi, Ankara; 2014, s: 289-314.

Behn A, Ur E. The obesity epidemic and its cardiovascular consequences. Curr Opin Cardiol. 2006 Jul;21(4):353-60.

Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.

Bi X, Siow CP, Lim WS, Henry JC. Dietary fatty acids analysis and its relevance to human health. SM J Nutr Metab. 2015; 1(1):1005.

Bi X, Yeo PL, Loo YT, Henry CJ. Associations between circulating fatty acid levels and metabolic risk factors. Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism. 2019; 15:65–69.

Borges MC, Schmidt AF, Jefferis B, Wannamethee SG, Lawlor DA, Kivimaki M, Kumari M, Gaunt TR, Ben-Shlomo Y, Tillin T, Menon U, Providencia R, Dale C, Gentry-Maharaj A, Hughes A, Chaturvedi N, Casas JP, Hingorani AD; UCLEB Consortium. Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis in Up to 16 126 Participants. J Am Heart Assoc. 2020 Mar 3;9(5):e013131.

Campos H, Wilson PW, Jiménez D, McNamara JR, Ordovas J, Schaefer EJ. Differences in apolipoproteins and low-density lipoprotein subfractions in postmenopausal women on and off estrogen therapy: results from the Framingham Offspring Study. Metabolism. 1990 Oct;39(10):1033-8.

Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Sankai T, Okada T, Imano H, Ohira T, Cui R, Umesawa M, Muraki I, Tanigawa T, Sato S, Iso H; CIRCS Investigators. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease - Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Circ J. 2018 Nov 24;82(12):3013-3020.

Cuthbert AG, Shaik F, Harrison AM, Ponnambalam S, Homer-Vanniasinkam S. Scavenger receptors as biomarkers and therapeutic targets in cardiovascular disease. Cells. 2020; 9:2453.

Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The Framingham Heart Study after 70 years and the Seven Countries Study after 60 years. Kardiol Pol. 2019;77(2):173-180.

Das UN. Metabolic syndrome pathophysiology, the role of essential fatty acids. 2010.

Davinelli S, Intrieri M, Corbi G, Scapagnini G. Metabolic indices of polyunsaturated fatty acids: current evidence, research controversies, and clinical utility. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(2):259-274.

de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Clin Nutr. 2012 Aug;96(2):397-404.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004 Jun 26;328(7455):1519.

Djoussé L, Arnett DK, Carr JJ, Eckfeldt JH, Hopkins PN, Province MA, Ellison RC; Investigators of the NHLBI FHS. Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Circulation. 2005 Jun 7;111(22):2921-6.

Duarte MK, de Araújo JN, Duarte VH, de Oliveira KM, de Oliveira JM, Carioca AA, Bortolin RH, Rezende AA, Hirata MH, Hirata RD, Waitzberg DL, Lima SC, Luchessi

AD, Silbiger VN. The relationship of the oleic acid level and ECHDC3 mRNA expression with the extent of coronary lesion. Lipids Health Dis. 2016 Sep 1;15(1):144.

Dülek H, Vural TZ, Gönenç I. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. Jour Turk Fam Phy. 2018; 09 (2): 53-58.

Ebbesson ES, Voruganti SV, Higgins BP, Fabsitz RR, Ebbesson OL, Laston S, Harris SW, Kennish J, Umans DB, Wang H, Devereux BR, Okin MP, Weissman JN, MacCluer WJ, Umans GJ, Howard VB. Fatty acids linked to cardiovascular mortality are associated with risk factors. Citation: Int J Circumpolar Health. 2015; 74:28055.

Emslie C. Women, men and coronary heart disease: a review of the qualitative literature. J Adv Nurs. 2005 Aug;51(4):382-95.

Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, Willett WC, Hu FB. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Circulation. 2014 Oct 28;130(18):1568-78.

Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, Agostoni C, Fattore G. Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. Am J Clin Nutr. 2014 Jun;99(6):1331-50.

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L,

Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.

Flock MR, Kris-Etherton PM. Diverse physiological effects of long-chain saturated fatty acids: implications for cardiovascular disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Mar;16(2):133-40.

Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. Curr Cardiol Rev. 2018;14(3):153-163.

Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. Adv Nutr. 2017 Jan 17;8(1):173S-181S.

Fuster VR, Alexander W, O'Rourke R. Hurt's The Heart. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002; s: 1065-1109.

Ghanbari B, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Bakhshandeh H. Nutritional status and coronary artery disease: a cross sectional study. Iran Red Crescent Med J. 2014 Mar;16(3):e13841.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2004 Aug 4;44(3):720-32.

Hadj Ahmed S, Kaoubaa N, Kharroubi W, Zarrouk A, Najjar MF, Batbout F, Gamra H, Lizard G, Hammami M. Association of plasma fatty acid alteration with the severity of coronary artery disease lesions in Tunisian patients. Lipids Health Dis. 2017 Aug 14;16(1):154.

Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):229-34.

Hall WL. The future for long chain n-3 PUFA in the prevention of coronary heart disease: do we need to target non-fish-eaters? Proc Nutr Soc. 2017 Aug;76(3):408-418.

Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. Nutr J. 2017 May 19;16(1):30.

Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the

Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2009 Feb 17;119(6):902-7.

He LY, Zhao JF, Han JL, Shen SS, Chen XJ. Correlation between serum free fatty acids levels and Gensini score in elderly patients with coronary heart disease. J Geriatr Cardiol. 2014 Mar;11(1):57-62.

Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. Thromb Haemost. 2011 May;105 Suppl 1:S43-54.

Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 10;(6):CD011737.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983 May;67(5):968-77.

Innes JK, Calder PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. Int J Mol Sci. 2020 Feb 18;21(4):1362.

Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. J Clin Invest. 2018 Jul 2;128(7):2713-2723.

Kleber ME, Delgado GE, Dawczynski C, Lorkowski S, März W, von Schacky C. Saturated fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography-The

Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. J Clin Lipidol. 2018 Mar-Apr;12(2):455-463.e3.

Kohno S, Keenan AL, Ntambi JM, Miyazaki M. Lipidomic insight into cardiovascular diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Oct 7;504(3):590-595.

Kowara M, Cudnoch-Jedrzejewska A. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development-Contemporary Experience and New Directions in Research. Int J Mol Sci. 2021 Mar 29;22(7):3513.

Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL; Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. Circulation. 2001 Apr 3;103(13):1823-5.

Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ. 1994 Feb 5;308(6925):367-72.

Ledru F, Ducimetière P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guermonprez JL, Diébold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. J Am Coll Cardiol. 2001 May;37(6):1543-50.

Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL:Diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. Antioxid Redox Signal. 2010; 13(1):39-75.

Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 16;5(1):56.

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005 Jun 28;111(25):3481-8.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet. 1999 Jan 9;353(9147):89-92.

Lupattelli G, Lombardini R, Schillaci G, Ciuffetti G, Marchesi S, Siepi D, Mannarino E. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. Am Heart J. 2000 Sep;140(3):521-6.

Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. J Cell Physiol. 2019 Aug;234(10):16812-16823.

Mach F, Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Nov;290:140-205.

Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. J Cell Physiol. 2019 Aug;234(10):16812-16823.

Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, de Goede J, Shi P, Tintle N, Wennberg M, Aslibekyan S, Chen TA, de Oliveira Otto MC, Hirakawa Y, Eriksen HH, Kröger J, Laguzzi F, Lankinen M, Murphy RA, Prem K, Samieri C, Virtanen J, Wood AC, Wong K, Yang WS, Zhou X, Baylin A, Boer JMA, Brouwer IA, Campos H, Chaves PHM, Chien KL, de Faire U, Djoussé L, Eiriksdottir G, El-Abbadi N, Forouhi NG, Michael Gaziano J, Geleijnse JM, Gigante B, Giles G, Guallar E, Gudnason V, Harris T, Harris WS, Helmer C, Hellenius ML, Hodge A, Hu FB, Jacques PF, Jansson JH, Kalsbeek A, Khaw KT, Koh WP, Laakso M, Leander K, Lin HJ, Lind L, Luben R, Luo J, McKnight B, Mursu J, Ninomiya T, Overvad K, Psaty BM, Rimm E, Schulze MB, Siscovick D, Skjelbo Nielsen M, Smith AV, Steffen BT, Steffen L, Sun Q, Sundström J, Tsai MY, Tunstall-Pedoe H, Uusitupa MIJ, van Dam RM, Veenstra J, Monique Verschuren WM, Wareham N, Willett W, Woodward M, Yuan JM, Micha R, Lemaitre RN, Mozaffarian D, Risérus U; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. Circulation. 2019 May 21;139(21):2422-2436.

Matthan NR, Ooi EM, Van Horn L, Neuhouser ML, Woodman R, Lichtenstein AH. Plasma phospholipid fatty acid biomarkers of dietary fat quality and endogenous metabolism predict coronary heart disease risk: a nested case-control study within the Women's Health Initiative observational study. J Am Heart Assoc. 2014 Aug 13;3(4):e000764.

McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, Barr RG, Budoff MJ, Szklo M, Navas-Acien A, Polak JF, Blumenthal RS, Post WS, Blaha MJ.

Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Apr;35(4):1002-10.

Mendis S, Puska P, Norrving B,World Health Organization, World Heart Federation. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. 2011.

Mensink RP. Effects ofSatur ated Fatty Acids on Serum Lipids and Lipoproteins: A Systematic Review and Regression Analysis; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016; 72p.

Mensink RP. Health effects of saturated fatty acids. Encyclopedia of Human Nutrition. 2013; 2:225-230.

Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb. 1992 Aug;12(8):911-9.

Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1146-55.

Mihăilă RG. Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. Curr Cardiol Rev. 2020;16(1):36-47.

Miyagawa N, Miura K, Okuda N, Kadowaki T, Takashima N, Nagasawa SY, Nakamura Y, Matsumura Y, Hozawa A, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Yoshita K, Sekikawa A, Ohkubo T, Abbott RD, Okamura T, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. Atherosclerosis. 2014 Feb;232(2):384-9.

Molendi-Coste O, Legry V, Leclercq IA. Why and How Meet n-3 PUFA Dietary Recommendations? Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:364040.

Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, Hotamisligil GS. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. Am J Clin Nutr. 2010 Dec;92(6):1350-8.

Nazeminezhad R, Tajfard M, Latiff LA, Mouhebati M, Esmaeily H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR. Dietary intake of patients with angiographically defined coronary artery disease and that of healthy controls in Iran. Eur J Clin Nutr. 2014 Jan;68(1):109-13.

Nelson LD & Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. Çeviren: Elçin MY. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. 5. basım, Palme Yayınevi, Ankara; 2016, s: 343-348.

Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. Eur Heart J. 2013 Mar;34(10):729-41.

Nielsen MS, Grønholdt ML, Vyberg M, Overvad K, Andreasen A, Due KM, Schmidt EB. Adipose tissue arachidonic acid content is associated with the expression of 5-lipoxygenase in atherosclerotic plaques. Lipids Health Dis. 2013 Jan 25;12:7.

Onat A. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük [electronic resource]. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2017.

Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, Martin-Moreno JM, Pallares-Carratala V, Navarro-Perez J, Valls-Roca F, Sanchis-Domenech C, Fernandez-Gimenez A, Perez-Navarro A, Bertomeu-Martinez V, Bertomeu-Gonzalez V, Cordero A, de la Torre MP, Trillo JL, Carratala-Munuera C, Pita-Fernandez S, Uso R, Durazo-Arvizu R, Cooper R, Sanz G, Castellano JM, Ascaso JF, Carmena R, Tellez-Plaza M; ESCARVAL Study Group. Correction: Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. PLoS One. 2018 Sep 27;13(9):e0205047.

Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. BMJ. 2013 Feb 4;346:e8707.

Rioux V, Pédrono F, Legrand P. Regulation of mammalian desaturases by myristic acid: N-terminal myristoylation and other modulations. Biochim Biophys Acta. 2011 Jan;1811(1):1-8.

Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011 Feb 22;342:d671.

Praagman J, de Jonge EA, Kiefte-de Jong JC, Beulens JW, Sluijs I, Schoufour JD, Hofman A, van der Schouw YT, Franco OH. Dietary Saturated Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk in a Dutch Middle-Aged and Elderly Population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Sep;36(9):2011-8.

Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science. 1973 Jun 29;180(4093):1332-9.

Rossendorf ve ark. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Circulation. 2016 Sep 20;134(12):e260.

Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. J Nutr Biochem. 2016 Oct;36:1-20.

Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, Sigurdsson G, Danesh J, Gudnason V. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. PLoS Med. 2010 May 25;7(5):e1000278.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. Nutrients. 2012 Dec 11;4(12):1989-2007.

Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, Ragino YI. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. Biomolecules. 2020 Jul 30;10(8):1127.

Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010 Mar;91(3):535-46.

Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, Kris-Etherton PM, Jacobson TA, Engler MB, Alger HM, Appel LJ, Mozaffarian D; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 11;135(15):e867-e884.

Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, Weiss G, Tancevski I. Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Diseases. Int J Mol Sci. 2018 Oct 23;19(11):3285.

Sönmez K, Akçay A, Gençbay M, Akçakoyun M, Demir D, Elönü HO, Ala PS, Duran EN, Değertekin M, Turan F. Koroner arter hastalığı anjiyografik olarak saptanmış olgularda risk faktörlerinin dağılımı. Türk Kardiyol Dern Arş. 2002; 30:191-198.

Steffen BT, Duprez D, Szklo M, Guan W, Tsai MY. Circulating oleic acid levels are related to greater risks of cardiovascular events and all-cause mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Clin Lipidol. 2018 Nov-Dec;12(6):1404-1412.

Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. 2004 Oct;84(4):1381-478.

Tanrıverdi B, Tetik ŞS. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. Marmara Pharmaceutical Journal. 2017; 21:1-9.

Tarride JE, Lim M, DesMeules M, Luo W, Burke N, O'Reilly D, Bowen J, Goeree R. A review of the cost of cardiovascular disease. Can J Cardiol. 2009 Jun;25(6):e195-202.

Ting HJ, Stice JP, Schaff UY, Hui DY, Rutledge JC, Knowlton AA, Passerini AG, Simon SI. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor-alpha. Circulation Research. 2007; 100,(3):381-390.

Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial

infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164(13):1438-43.

Varghese T, Schultz WM, McCue AA, Lambert CT, Sandesara PB, Eapen DJ, Gordon NF, Franklin BA, Sperling LS. Physical activity in the prevention of coronary heart disease: implications for the clinician. Heart. 2016 Jun 15;102(12):904-9.

Virtanen JK, Wu JHY, Voutilainen S, Mursu J, Tuomainen TP. Serum n-6 polyunsaturated fatty acids and risk of death: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am J Clin Nutr. 2018 Mar 1;107(3):427-435.

Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. Annu Rev Nutr. 2004;24:597-615.

Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. J Intern Med. 2012 Jul;272(1):13-24.

Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. J Am Heart Assoc. 2018 Feb 8;7(4):e007725.

Woodside JV, Kromhout D. Fatty acids and CHD. Proc Nutr Soc. 2005 Nov;64(4):554-64.

Zhang HW, Zhao X, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, Sun J, Liu G, Dong Q, Li JJ. Free fatty acids and cardiovascular outcome: a Chinese cohort study on stable coronary artery disease. Nutr Metab (Lond). 2017 Jun 26;14:41.

Zhang T, Zhao JV, Schooling CM. The associations of plasma phospholipid arachidonic acid with cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. EBioMedicine. 2021 Jan;63:103189.

Zhuang P, Zhang Y, He W, Chen X, Chen J, He L, Mao L, Wu F, Jiao J. Dietary Fats in Relation to Total and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of 521 120 Individuals With 16 Years of Follow-Up. Circ Res. 2019 Mar;124(5):757-768.

9. EKLER

9.1. Ek-1 (Etik Kurul Onayı)

9.2. Ek-2. (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu)

9.3. Ek-3. (Anamnez Formu)

	SERUM YAĞ ASİT PROFİLİNİN ERKEN YAŞ KORONER ARTER HASTALIĞI GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ	
Formun doldurulduğu tarih:	…./…./201…	
Formun doldurulduğu kurum:		
HASTANIN		
Adı Soyadı:		
Cinsiyet:	☐ Kadın	☐ Erkek
Telefon numarası:		
Doğum tarihi:		
Eğitim:	☐ Okuma yazma bilmiyor ☐ İlköğretim ☐ Lise	☐ Yükseköğretim ☐ Yüksek lisans ☐ Doktora
Medeni durumu	☐ Bekar ☐ Evli	☐ Boşanmış ☐ Dul
Hastalıkları:	☐ Anemi ☐ Hepatit ☐ NAFLD ☐ Adrenal yetmezlik ☐ Böbrek yetmezliği ☐ Tip I Diyabet ☐ Tip II Diyabet ☐ Kanser Tipi ……	☐ Bozulmuş açlık glikoz ☐ Hipertansiyon ☐ Koroner arter hastalığı - MI ☐ Kalp yetmezliği ☐ Felç ☐ Periferik arter hastalığı ☐ Diğer Hastalıklar:

Hamilelik	☐ Evet	☐ Hayır
Menapoz durumu	☐ Evet	☐ Hayır
Allerjiler:	☐ Süt ☐ İlaç: ☐ ……..	☐ Gluten ☐ Diğer: ☐ ……..
Kullandığı ilaçlar (Halen kullanmakta olduğu)	İLAÇ İSMİ	KULLANIM DOZU
Alkol	☐ Kullanıyor Miktar: …….. g/gün Miktar: …….. kadeh/hafta	☐ Kullanmıyor ☐ Bırakmış
Sigara: (günde en az 1 adet düzenli sigara içen)	☐ Halen kullanıyor Sıklık: …….. adet/günde	☐ Hiç kullanmamış ☐ Kullanıp-Bırakmış Bırakma tarihi:
İlaç bağımlılığı	☐ Evet	☐ Hayır
Birinci derece akrabalardaki (anne, baba, kardeşler, çocuklar) hastalıklar:	☐ Obezite ☐ Koroner Kalp Hastalığı ☐ Kanser Tipi: …….……	☐ NAFLD ☐ Tansiyon ☐ Diğer Hastalıklar: ……. ……
Ölçümler		
Boy:	……..…. cm	
Vücut ağırlığı:	..……...…. gr	

<table>
<tr><td colspan="3">FİZİKSEL AKTİVİTE / EGZERSİZ / SPOR DURUMU

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ)</td></tr>
<tr><td>Hastanın Adı Soyadı:</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Hastanın TC No:</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">SON 7 GÜN İÇERİSİNDE

fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak

İşte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.</td><td>Şiddetli fiziksel aktiviteler:

Zor fiziksel efor yapıldığı ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız aktiviteler (ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol, veya hızlı bisiklet çevirme)</td><td>Şiddetli fiziksel aktivite

☐ Hayır yapmadım

☐ Evet yaptım
Haftada:

..…… gün …… dakika.</td></tr>
<tr><td>Orta dereceli aktivite:

Orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteler (hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans veya çiftler tenis oyunu gibi) (yürüme hariç)</td><td>Orta dereceli aktivite

☐ Hayır yapmadım

☐ Evet yaptım
Haftada:

..…… gün …… dakika.</td></tr>
</table>

	Yürüyüş : Bir seferde en az 10 dakika yürüdünüz mü? (iş yerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş)	Yürüyüş ☐ Hayır yapmadım ☐ Evet yaptım ..…… gün …… dakika.