

Astım patogenezi üzerine omega-3 yağ asitlerinin olası etkileri

The potential effects of omega-3 fatty acids on asthma pathogenesis

Kayı ELİAÇIK¹, Ayşe YENİGÜN²

¹S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Alerji Bilim Dalı

ÖZET

Astım hışıltı, öksürük, göğüste sıkışma hissi ile karakterize, pek çok uyaran ile tetiklenen hiperreaktivitenin olduğu yineleyen ataklarla seyreden kronik bir akciğer hastalığıdır. Etiyolojisinde genetik ve çevresel etkenler suçlanmaktadır. Patofizyolojisinde mukus aşırı-sekresyonu, bronş aşırı-yanıtı, düz kas hipertrofisi ve hava yolu tıkanıklığı vardır. Şu an astım tedavi yöntemlerinin hava yollarında oluşmuş olan kronik değişiklikleri geriye çevirmede ispatlanabilmiş bir etkisi yoktur. Bu nedenle immunomodülasyon ve geri dönüşümsüz kronik değişiklikleri engellemek üzerinde durulmaktadır. Duyarlanma ve hava yolu yeniden yapılanması oluşmadan diyetteki değişiklikleri de içeren müdahaleler yararlı olabilir. Çok uzun zincirli yağ asitleri siklooksijenaz enzimi için substrat olur ve arachidonik asitten farklı biyolojik aktivite ve potansiyelde mediatörler ortaya çıkar. Bu yazıda astım immunopatolojisine kısa bir bakış yapılmakta ve omega-3 yağ asitlerinin potansiyel hedefleri tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Astım, diyet, omega-3 yağ asitleri

ABSTRACT

Asthma is a chronic lung disorder marked by recurring episodes of airway obstruction accompanied especially by wheezing and coughing and by a sense of constriction in the chest, and triggered by hyperreactivity to various stimuli. Its pathophysiology involves mucus hypersecretion, bronchial hyperresponsiveness, smooth muscle hypertrophy and airway obstruction. Current therapeutic modalities of asthma have not been proved to be successful in reversing the already established chronic changes in airways. Ultimately, an important part of the treatment will aim at immunomodulation and preventing the chronic irreversible changes in asthma. For this reason interventions including dietary changes before the sensitization and remodelling period would be beneficial in terms of preventing those changes. Very long chain fatty acids are the substrates for cyclooxygenase and lipoxygenase and give rise to mediators that often have different biological actions or potencies than those formed from arachidonic acid. This paper provides a short synopsis of the immunological pathology of asthma and discusses potential targets for omega-3 fatty acids.

Key words: Asthma, diet, omega-3 fatty acids

Alındığı tarih: 19.04.2012

Kabul tarihi: 19.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kayı Eliaçık, Gaziler
Cad. No:468, 35110-Yenişehir-İzmir
e-mail: kayieliacik@gmail.com

GİRİŞ

Astım bronş, bronşiyol ve alveolleri içeren solunum yollarının kronik yangısal bir hastalığıdır. Bu

yangıda yer alan hücreler epitel hücreleri, CD4+ T lenfositleri, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, endotel hücreleri ve trombositlerdir.

Epidemiyolojik veriler, son yıllarda batı toplumla-

rında alerjik hastalık prevalansının artışında diyetin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin bu toplumlarda azalan tüketimidir. Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenen toplumlarda atopinin daha ender geliştiği öne sürülmüştür ⁽¹⁾. Ancak, kronik astımlı erişkinlerde omega-3 yağ asitleri ile yapılan kontrollü çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar saptanmıştır.

Bugün başta kardiyovasküler hastalıklar ve hipertiglisideremi olmak üzere pek çok hastalıkta tedavi rehberlerine girmiş olan omega-3 yağ asitlerinin astımdaki etkileri konusundaki bilgiler henüz çelişkili ve yetersizdir.

Astım etiyojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojik mekanizmaları anlamak için astımı başlatan, kötüleştiren ve düzenleyen faktörleri ve hava yollarında değişikliklere yol açan immunolojik ve biyolojik süreçleri tanımlamak gerekmektedir ^(2,3).

Astım hastalığının seyrini etkileyen en önemli faktörlerden birisi de remodelingin (yeniden yapılanmanın) gelişmesidir. Astım tedavisindeki en önemli hedef bu sürecin durdurulması ya da önlenmesidir.

Yağ asitleri ve alerjik hastalık mekanizmalarındaki yeri

Doymamış yağ asitleri bulundukları doymamış bağ sayısına göre sınıflandırılmaktadır. Bir adet çift bağ bulunduran yağ asitlerine tekli (monoen) doymamış yağ asitleri (MUFA) denilmektedir. Bu yağ asitlerinden doğada en yaygın olarak bulunanları palmitoleik asit (C16:1) ve oleik (C18:1) asitlerdir. Palmitoleik yağ asidi özellikle balina olmak üzere balıklarda, tereyağında, mısırözü ve ayçiçeği yağı gibi bitkisel yağlarda bulunurken, oleik asit özellikle zeytinyağı, fındık, ceviz gibi besinlerde bulunmaktadır ⁽⁴⁾.

İki veya daha fazla çift bağ bulunduran düz zincir yapısındaki yağ asitlerine de çoklu (polien) doymamış yağ asitleri (PUFA) denilmektedir. Bu yağ asitle-

ri doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Bunların çoğu 18 karbonludur ve bitkisel kaynaklıdır. Buna karşın, özellikle balina ve derin soğuk su balıklarının yağ dokusunda 20-24 karbon atomu taşıyan daha uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. On sekiz karbon atomu taşıyan PUFA'lar daha fazla karbon taşıyanlar ile karşılaştırıldığında kaynakları ve sağlık etkileri açısından farklılıklar görüldüğünden PUFA'lar içinde yeni bir sınıflama gerekli olmuş ve çok uzun zincirli doymamış yağ asidi (LC-PUFA) alt grubu ortaya çıkmıştır ⁽⁵⁾.

Linoleik asit (18:2 Ω 6) ve α -linolenik asit (18:3 Ω 3) esansiyel yağ asitleri olarak bilinmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin dışarıdan alınma zorunlulukları vardır. İnsanda ve diğer memelilerde özellikle oleik asite kadar gerçekleşen desatürasyon reaksiyonu (çift bağ eklenmesi) oleik asitten sonra (Δ 12) gerçekleşmediği için linoleik asit ve α -linolenik yağ asitlerin oleik asitten dönüşümleri sağlanamamakta ve dolayısıyla dışarıdan besinlerle alınma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Ancak, dışarıdan alınan linoleik asit ve α -linolenik yağ asidinden Δ 6, Δ 5, Δ 4 desatüraz enzimi aktivitesi sınırlı olduğundan, karbon ekleme reaksiyonu ile daha uzun zincirli yağ asitleri kısmen oluşabilir. Bazı bitkilerde ve deniz yosunlarında tüm bu karbon ekleme reaksiyonları tam olarak çalışmaktadır. Organizmada desatüraz enzim aktivitesi için substrat konumunda yer alan yağ asitleri (18:2 Ω 6, 18:3 Ω 3, 18:1 Ω 9) birbirleriyle yarış halindedir. Dolayısıyla diyetle daha fazla alınan yağ asitleri enzimatik düzeyde yarışarak diğer yağ asitlerinin desatürasyon, zincir uzaması veya kısalması reaksiyonlarını etkileyecektir. Bu özellikle linoleik yağ asidi (18:2 Ω 6) ve α -linolenik yağ asidinden (18:3 Ω 3) oluşan eikozanoidlerin ve metabolitlerin farklı yapılar da olmasına neden olacaktır. Omega-3 yağ asitlerinden oluşan PGE3, TxA3 ve LTB5'in inflamatuvar etkileri omega-6 yağ asitlerinden oluşan PGE2, TxA2 ve LTB4'e göre daha zayıftır ⁽⁶⁾. Bronş-bronşiyol epitelinin rejenerasyonu ve salınan sitokinlerin etkisiyle bir miktar hiperplazi sonucu bronş düz kaslarında kalınlaşma

meydana gelir. Yine alerjik reaksiyon sonucu mukus sekresyonunun artmasına neden olan goblet hücre hiperplazisi veya metaplazisi görülür. Israrlı semptomlarla ilişkili yangı, hava yolunun kalıcı olarak yeniden yapılanması (remodeling) ve hava akımının kısıtlanması ile sonuçlanmaktadır. Astımdaki bu süreci durdurmak uzun dönemdeki astım tedavisinin en önemli hedefidir ^(7,8).

Omega-3 ailesi elde edildiği kaynaklar açısından büyük farklılıklar taşımaktadır. Örneğin, α -linolenik yağ asidi (18:3 Ω 3) Ω 3 ailesinin önemli üyesi olmakla beraber genellikle bitkisel kaynaklıdır (dereotu, semizotu, tere gibi koyu yeşil yapraklı sebzeler). Buna karşılık eikozapentenoik asit (20:5 Ω 3) ve dokozaheksaenoik asit (22:6 Ω 3) daha çok derin soğuk su balıkları ve bazı yosunlarda bulunur ⁽⁵⁾. Tablo 1'de çeşitli balıklardaki yağ asidi içerikleri verilmektedir.

Geleneksel yaşam tarzlarını devam ettirmekte olan ve diyetlerinde bol miktarda omega-3 doymamış yağ asitlerini tüketen Eskimolarda psöriazis, astım ve tip-1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar ve diğer alerjik hastalıkların insidansı düşüktür. Buna karşın sanayileşen ve gelişen toplumlarda omega-6 yağ asitlerinin, özellikle de linoleik asidin giderek artan tüketimi ile birlikte astım insidansı da artmıştır ⁽⁹⁾.

Omega-3 yağ asitlerinin ispatlanmış olan mekanizmaları ile pek çok hastalıkta kullanımı tedavi rehberlerine girmiş olup, diğer birçok hastalık için de çalışmalar sürmektedir. Koroner kalp hastalığı olan,

koroner kalp hastalık riski ve hipertrigliseridemili olgularda yararlı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiş ve tedavi rehberlerine girmiştir ⁽¹⁰⁾. Omega-3 yağ asitlerinin gebelik süresini uzattığı ve preterm eylemi önlediğini gösteren çalışmalar da vardır ⁽¹¹⁾. Tüm bu hastalıklardaki potansiyel mekanizma araşidonik asit metabolitlerini azaltma şeklindedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2002 yılında bebek mamalarına omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin belirli oranlarda eklenmesi onaylanmıştır. Her ikisi de nöral ve retinal gelişim için gereklidir ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Ancak, anne sütü almanın omega-3 ilave edilmiş mamaları alanlara oranla görme yetisi üzerindeki etkilerinin daha olumlu olduğunu da vurgulamak gerekmektedir. Gebelikte ve emzirme döneminde balık tüketiminin artması anne sütünde gerekli olan DHA'nın yeterli miktarlarda oluşmasını sağlar ^(15,16). Omega-3 yağ asitlerinin potansiyel yararlı olduğu diğer patolojik durumlar inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis, böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozis, psikiyatrik hastalıklar, osteoporoz, atopik dermatit ve astımdır. Ancak, bu hastalıklarda omega-3 yağ asitlerinin etkileri konusundaki çalışmalar henüz çok sınırlı olup, bulgular da çelişkili veya yetersizdir ⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda atopik hastalıkların artışının altında yatan mekanizmaları açıklayabilmek için çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerden alerjik hastalık sıklığında artışla ilişkilendirilenlerden bir faktör de değişen diyet alışkanlıkları, özellikle de omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin

Tablo 1. Çeşitli balık türlerinin yağ asidi ve kolesterol içerikleri (g/100 g) ⁽²⁷⁾.

Balık türü	Total doymuş yağ asitleri	Total tekli doymamış yağ asitleri	Total çoklu doymamış yağ asitleri	Linoleik asit (18:3 Ω 3)	α -linolenik asit (18:3 Ω 3)	EPA (20:5 Ω 3)	DHA (22:6 Ω 3)	Kolesterol
Levrek	0.507	0.660	0.784	0.015	0.015	0.169	0.585	80
Hamsi	1.282	1.182	1.637	0.097	0.000	0.538	0.911	60
Sardalya	1.528	3.869	5.148	3.543	0.498	0.473	0.509	142
Ton	0.235	0.154	0.284	0.008	0.012	0.037	0.181	45
Alabalık	1.554	1.539	1.805	0.710	0.058	0.260	0.668	59
Ringa	2.040	3.736	2.133	0.130	0.103	0.709	0.862	60
Somon	2.183	3.868	3.931	0.586	0.094	0.618	1.293	59

EPA: eikozapentaenoik asit; DHA: dokozaheksaenoik asit

tüketimidir. Endüstrileşen toplumlarda omega-3 yağ asidi tüketimindeki azalmaya paralel olarak omega-6 yağ asitlerinin tüketimi artmaktadır. Geleneksel diyetle beslenen gelişmemiş toplumlarla karşılaştırıldığında, endüstriyel toplumların diyeti ile beslenenlerde Th2 tip yanıtta artış görülmesi yüksek oranda omega-6 yağ asidi içeren batı tarzı diyetin Th1/Th2 oranını Th2 yönüne kaydırıldığı düşünülmektedir ^(18,19). Omega-3 yağ asitleri ise ağırlıklı olarak immün yanıtta yangıyı azaltıcı etkileri ile ilgiyi üzerinde toplamıştır. Wallace ve ark. ⁽¹⁹⁾ omega-3 yağ asitlerinin farelerde T hücreleri ve antijen sunan hücrelerin eikozanoid metabolizmasını değiştirerek etkilediğini ve Th1'den salınan medyatörleri arttırdığını saptamıştır. Ancak, farelerde yapılan başka bir çalışmada omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet ile Th1 hücre yanıtının baskılandığı, Th2 hücre yanıtının ise değişmediği belirtilmiştir ⁽²⁰⁾. Blumer ve ark. ⁽²¹⁾ farelerde maternal omega-3 yağ asidi alımının yavrularda alerjik mekanizmaları baskıladığını göstermiştir.

Montelone ve ark. ⁽²²⁾ astımlı hastalarda diyetle balık yağı eklenmesiyle belirgin bir klinik iyileşme olmadığını, ancak yangısal hücre fonksiyonlarında birtakım değişiklikler olduğunu ileri sürmüştür. Black ve Sharp da ⁽⁹⁾ balık yağı tüketiminin doğrudan astıma etkili olmayıp alerji gelişme riskini azalttığına işaret etmiştir.

Yokoyama ve ark. ⁽²⁰⁾, 6-8 haftalık erişkin farelerde yaptıkları çalışmada, DHA'nın nebül formda verilmesinin BAL sıvısında hücre sayısı ve akciğerdeki hücre infiltrasyonunu belirgin olarak azalttığını saptamıştır. Araştırmacılar, bu bulgudan yola çıkarak DHA'nın bu formunun klinik çalışmalarda kullanılabileceğini belirtmiştir.

Hava yolu yangısının bronşiyal astım patogeneğinde altta yatan en önemli bozukluk olduğu düşünülmektedir. Doku hasarı sonucu hava yolu yeniden yapılanması ve bununla ilişkili olarak hava yolu hiperreakivitesi görülmektedir ⁽²³⁾. Yangı astım patogeneğinde anahtar bir rol oynamasına karşın, kullanımda olan güncel antiinflamatuvar tedaviler astımı düzeltmede yetersizdir. Metotreksat, siklosporin ve

altın gibi yangı önleyici etkileri olan ilaçların astımda ılımlı klinik etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak, potansiyel yan etkileri nedeniyle bunların pratikte kullanımları olası değildir. Astımda geriye dönüşümsüz olarak oluşan hava yolu yeniden yapılanmasını iyileştirmek mümkün olmadığı için, yeniden yapılanmayı önleyecek veya başlangıçta baskılayacak tedavi ve yöntemler önem kazanmaktadır. İmmün sistem astım patogenezindeki pek çok mekanizmayı önleme ve baskılama şansı tanımaktadır. Bunlar Th1 hücrelerini aktive etmek, Th2 hücrelerini baskılamak ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaya yöneliktir ⁽²⁴⁾.

Son yıllarda artan sayıda çalışma diyet ile astım prevalansı arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Diyetteki pek çok faktör oksidan özellikleri ile astım gelişimine katkıda bulunduğu gibi birçoğu da yangısal reaksiyonlarda oynadığı rollerle katkıda bulunmaktadır ⁽²²⁾. Bu faktörlerden en önemlileri düşük oranda omega-3 yağ asidi ve yüksek oranda omega-6 yağ asidi tüketimidir ⁽²⁵⁾. N-6 PUFA olan linoleik asit (18:2n-6) araşidonik asite çevrilmekte, bu da siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz aracılığıyla PGE2 ve LTB4'e dönüşmektedir. Hem PGE2, hem de LTB4'ün proinflamatuvar etkileri vardır. Buna karşılık α-linolenik asit (18:3n-3) n-3 PUFA, EPA'ye (20:5n-3) dönüşür. Bu da enzim düzeyinde araşidonik asitle yarışır. n-6 eikozanoid yangısal medyatörler bu yolla baskılanmış olur. Şekil 1'de görüldüğü gibi EPA siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz için potansiyel bir substrattır ve reaksiyon sonucunda PGE3 ile LTB5 sentezlenir. PGE3 ve LTB5'in PGE2 ve LTB4'e oranla düşük yangısal etkileri vardır. Bu nedenle diyetle n-3 PUFA'nın artışı üretilen eikozanoidleri daha az yangısal yöne kaydırabilir ⁽²⁶⁾.

Önemli olan diğer bir konu da hangi besinin hangi çeşit omega-3 yağ asidini hangi oranda içerdiğidir. Balık ürünleri ve yosun ile beslenen danalarda 2 kat, tavuklarda 7 kat, aynı tavukların yumurtalarında 6 kat, somon balığında ise 20 kat fazla DHA içerdiği gösterilmiştir ⁽²⁷⁾. Balıklarda bulunan omega-3 yağ asit oranları genel bilgiler Tablo 1'de verilmiştir ⁽²⁸⁾.

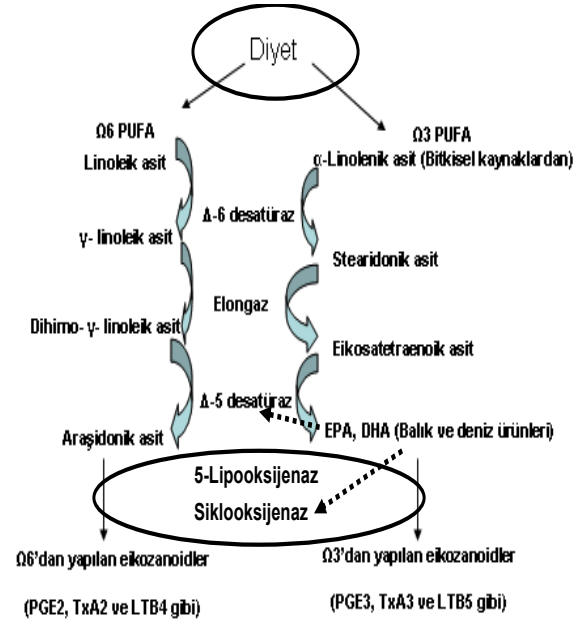
Ancak, bu oranlar doğal ortamlarında yosun ve planktonlarla beslenen balıklar için geçerlidir. Kültür balıkları başta mısır ve kuşyemi olmak üzere zaten omega-6 yağ asitlerinden zengin beslendikleri için yeterli miktarda omega-3 yağ asidi sentezleyemezler (23).

Balık tüketimi fazla olan Norveç toplumunda erişkinlerde balık tüketimi ile hışıltı ve astım atakları arasında ilişki olduğu saptanamamıştır (29). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş prospektif bir çalışmada astım gelişimi ve omega-3 yağ asitli balık diyetinin anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (30). Buna karşılık çocuklarda yapılan pek çok çalışmada balıktan zengin diyetin astım insidansını azalttığı saptanmıştır. Hodge ve ark. (1) haftada bir balık yiyen çocuklarda astım riskinin azaldığını gözlemlemiştir. Yine aynı ekip tarafından yapılan prospektif bir çalışmada yaşları 8-11 arasında değişen 574 çocukta taze ve yağlı balık yiyenlerde astım gelişim riskinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Doğum yeri, ailede atopi öyküsü, ebeveynlerin sigara içmesi, etnik köken, cinsiyet gibi çalışma sonuçlarını etkileyebilecek potansiyel faktörler açısından benzer gruplarda da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Atopik bünyeli olan çocuklara alerji gelişme riski nedeniyle daha az balık yedirilmiş olabileceği de düşünülmüş, ancak bulgular bu kanıyı doğrulamamıştır.

Astımlı hastaların diyetine omega-3 yağ asitlerinin eklenmesi ise her zaman aynı sonucu vermemiştir (25,29). Bazı araştırmacılar da omega-3 yağ asitleriyle omega-6 yağ asitlerinin diyetdeki oranının önemli olabileceğini düşünmüş ve astımlı hastaların diyetinde omega-3 yağ asitlerinin artmasının etkilerini incelemişlerdir. Broughton ve ark. (31) astımlı erişkinlerde omega-3 yağ asitlerini fazla tüketen grupta metakolin ile yapılan bronş provokasyonlarında anlamlı sonuçlar almış ve bu grubun idrarda LT-4 serisi azalırken, LT-5 serisinin arttığını göstermişlerdir.

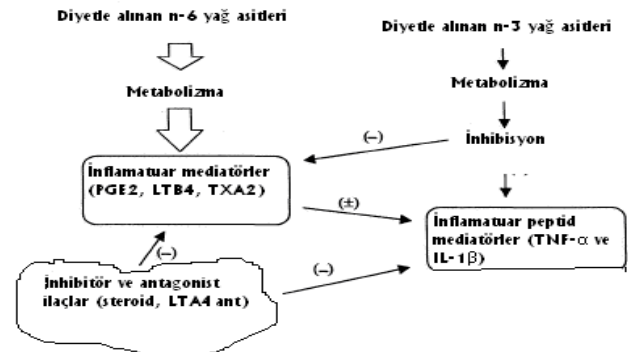
Astımdaki yangının kontrolünde günümüzde kullanılan ilaçlar ile omega-3 yağ asitleri farklı yollar-

dan etki göstermektedir (25) (Şekil 2). Bu nedenle gelecekte astım tedavisinde omega-3 yağ asitlerinin kullanımıyla ilgili bir başka pencere de uzun süreli kullanılan inhale steroidler gibi antiinflamatuvar ilaçlarla kombine edilerek ilaç dozlarının, dolayısıyla yan etkilerinin azaltılması olabilir.



←.... İnhibitör etki

Şekil 1. Omega-3 yağ asitlerinin araşidonik asit ve lökotrien metabolizmasındaki enzimlere yarışmalı inhibitör etkileri (6).



Şekil 2. Farklı ajanların ve n-3 yağ asitlerinin yangı kontrolündeki hedefleri (25).

SONUÇ

Astımdaki genel antiinflamatuvar tedavinin başarısızlığının bir nedeni sendromun klinik belirtilerinde-

ki ve tedaviye verdiği yanıtındaki farklılıklardır. Bu farklılıkta olasılıkla genetik ve diyeti de içeren çevresel faktörler arasındaki etkileşimler önemli bir rol oynamaktadır. Gelecekteki hedef astımın belirli klinik formları için genetik temeli tanımlamak, böylece uygun koruyucu önlemler ve kişiye özel tedaviler kullanmaktır. Bu açıdan önemli yaklaşımlardan biri diyetin koruyucu etkisi ve bunun da bir parçası omega-3 yağ asitleri açısından dengeli beslenmedir.

Alerjik hastalıklar tedavi rehberinde omega-3 yağ asitlerinin henüz yer almadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Astım ve alerjik hastalıklardan korunma ve tedavide omega-3 yağ asitlerinin yer alıp almaya-acağına karar verebilmek için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Ellwood P, Asher MI, Beasley R et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:6-10.
2. Halonen M, Stern DA, Blohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subtypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences an asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:564-70. PMID:10430729
3. Burdge GC. Metabolism of α -linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:162-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2006.05.013> PMID:16828546
4. Burdge GC. Conversion of α -linolenic acid to longer chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005;45:581-97. <http://dx.doi.org/10.1051/rnd:2005047> PMID:16188209
5. Mickleborough TD. Dietary polyunsaturated fatty acid supplementation and airway hyperresponsiveness in asthma. *J Asthma* 2005;42:305-14. PMID:16036405
6. Memiş L, Büge Ö, Dizbay S, Akyürek N. Akciğer Hastalıkları Patolojisi. In: Kuzey G. Temel Patoloji. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007;14/A:p.357-380.
7. Kaminsky AD (çeviri: İtil O). Astım. In: Hanley ME, Welsh CH (eds). Uçan ES (çeviri ed). Current Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2005: p.67-81.
8. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997;10:6-12. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10010006> PMID:9032484
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular diseases. *J Am Heart Association* 2002;106:2747-57.
10. Olsen SJ, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:447-50. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7335.447> PMID:11859044 PMCID:65663
11. SanGiovanni JP, Para-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:1292-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.6.1292> PMID:10835071
12. Koo WW. Efficacy and safety of docosahexaenoic acid and arachidonic acid addition to infant formulas: can one buy better vision and intelligence? *J Am Coll Nutr* 2003;22:101-7. PMID:12672705
13. Innis SM. n-3 fatty acid requirements of the newborn. *Lipids* 1992;27:879-85. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02535867> PMID:1491606
14. Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr* 2001;139:532-38. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.118429> PMID:11598600
15. Braun A, Tschernig T. Animal models of asthma: Innovate methods of lung research and pharmacological targets. *Exp Toxic Pathol* 2006;57:3-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2006.02.001> PMID:16584873
16. Mickleborough TD, Lindlay MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 2006;129:39-49. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1.39> PMID:16424411
17. Hodge L, Salome CM, Peat JK, et al. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996;164:137-40. PMID:8628130
18. Wallace FA, Miles EA, Evans C, Stock TE, Yaqoob P, Calder PC. Dietary fatty acids influence the production of Th1 but not Th2-type cytokines. *J Leukoc Biol* 2001;69:449-55. PMID:11261793
19. Yokoyama A, Hamazaki T, Ohshita A, et al. Effect of aerosolized docosahexaenoic acid in a mouse model of atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:327-32. <http://dx.doi.org/10.1159/000053645> PMID:11146390
20. Blümer N, Renz H. Consumption of ω -3 fatty acids during perinatal life: role in immun-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med* 2007;35:12-8. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2007.031> PMID:17302535
21. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:23-34. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440220027005> PMID:8996038
22. Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST, et al. A prospective study of diet and adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1401-8. PMID:7735592
23. Herz U, Renz H, Wiedermann U. Animal models of type I allergy using recombinant allergens. *Methods* 2004;32:271-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2003.08.013> PMID:14962762

24. Knapp HR. Omega-3 fatty acids in respiratory diseases: a review. *J Am Coll Nutr* 1995;14:18-23. PMID:7706605
25. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343-8.
26. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:197-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2006.05.012> PMID:16828270
27. Besler HT, Coşkun T. Uzun zincirli yağ asitlerinin kimyasal özellikleri ve sağlıkla olan etkileşimi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2006;28:5-20.
28. Fluge O, Omenaas E, Eide GE, et al. Fish consumption and respiratory symptoms among young adults in a Norwegian community. *Eur Respir J* 1998;12:336-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020336> PMID:9727781
29. Kirch CM, Payan DG, Wong MY. The effect of eicosapentaenoic acid in asthma. *Clin Allergy* 1998;18:177-87.
30. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. Effects of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11020361> PMID:9551739
31. Broughton KS, Johnson CS, Pace BK, et al. Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1011-17. PMID:9094887