

DERLEME

REVIEW

VASKÜLER SAĞLIK İÇİN BALIK YAĞI KULLANIMI

Ethem Murat ARSAVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZ

İnsanların vasküler sağlığının korunması veya iyileştirilmesi için beslenme ile ilgili çeşitli alışkanlıkların değiştirilmesi ve gıda takviyelerinin kullanılmasının rolü çok uzun yıllardan bu yana devam eden bir araştırma konusudur. Bu bağlamda en çok gündeme gelen başlıklardan bir tanesi balık yağlarıdır. Gerek kimyasal yapısındaki çeşitlilik, gerekse doğal kaynaklardan elde edilen veya takviye olarak sunulan preparatlardaki farklılık balık yağının vasküler sağlıktaki olası faydasının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bu derlemede balık yağı kavramı ile ilgili terminoloji, kullanılan preparatlar arasındaki farklılıklar ve vasküler sağlık alanındaki en güncel bilgi ve tartışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Balık yağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, beslenme, kalp damar sağlığı.

THE USE OF FISH OILS FOR VASCULAR HEALTH

ABSTRACT

The role of dietary interventions and use of supplements to protect or improve vascular health has been an ongoing research topic for many years. In this context, one of the most frequently discussed topics is fish oils. Both the diversity in its chemical structure and the difference in its composition either obtained from natural sources or offered as supplements make it difficult to understand the possible benefits of fish oil in vascular health. In this review, it is aimed to summarize the terminology related to the concept of fish oil and discuss the most recent information and discussions of its use in the field of vascular health, with a specific emphasis on the differences between the commercially available preparations.

Keywords: Fish oil, omega-3 and omega-6 fatty acids, nutrition, cardiovascular health.

Balık yağı ve vasküler sağlık ilişkisi uzun yıllardan bu yana farklı yönleri ile kardiyoloji ve nöroloji ön planda olmak üzere çok çeşitli branşlarda tartışılmaktadır. Batı tipi diyete nazaran çok daha yüksek miktarda yağlı balıklar tüketen Eskimolar gibi ırklarda veya İskandinav toplumlarında 1930'lu yıllardan bu yana yapılan epidemiyolojik gözlemlerde düşük oranda kardiyovasküler olayların görülmesi balık yağının, miyokard enfarktüsü, inme, periferik arter hastalığı gibi aterosklerozun neden olduğu farklı durumlarda önleyici ve hatta tedavi edici bir rolü olabileceğini gündeme getirmiştir (1-5).

Balık yağlarının vasküler sağlık için koruyucu veya tedavi edici rolünü irdelemeden önce, literatürdeki veriyi doğru analiz edebilmek adına bu alandaki terminolojiye hâkim olmak gereklidir. Balık yağları, kimyasal yapı olarak çok geniş bir yelpazeye ve çeşitliliğe sahip olan yağ asitleri ailesinin bir üyesidir. Belli bir uzunluktaki alifatik zincire karboksilik asitin bağlanması ile oluşan yağ asitleri hidrofobik ve hidrofilik yapıları bir arada bulundurmaları, başka bir ifade ile suda çözünemeyen ve çözünebilir kimyasal yapıları kombine etmeleri ile karakterizedir. Bu amfifatik yapı, yağ asitlerine hücre zarının kritik yapı taşı oluşturma, suda çözünebilir yüksek konsantrasyonlu enerji deposu olma gibi özgül özellikler kazandırır. İlave olarak, aşağıda detaylandırıldığı üzere, yağ asit ailesinin çeşitliliği bu kimyasal yapının enerji, sinyalizasyon ve inflamasyon yolları, gen transkripsiyonu gibi hayati pek çok vücut fonksiyonunda rol almasını sağlamaktadır.

Yağ asitleri ailesinin terminolojisi çeşitlilikten dolayı kompleksdir. Bir yağ asitini kimyasal olarak tarif ederken birkaç özelliğini dikkate almak gereklidir:

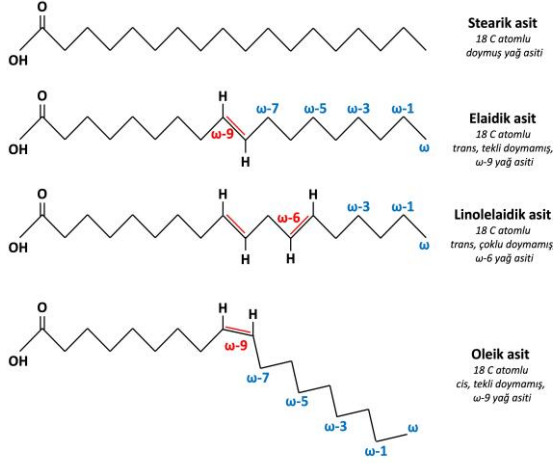
a. Uzunluk: Alifatik zincirin uzunluğu, başka bir ifade ile kaç karbon atomu barındırdığı, yağ asitinin en temel tanımlayıcılarından biridir. Kısa zincirli yağ asitleri alifatik zincirde 5 veya daha az, orta zincirli yağ asitleri 6 ile 12 arasında, uzun zincirli yağ asitleri 13 ile 21 arasında ve çok uzun zincirli yağ asitleri 22 veya daha fazla karbon atomuna sahiptirler.

b. Doymunluk: Yağ asitlerini tarif ederken dikkat edilmesi gereken ikinci nokta alifatik zincirdeki karbon-karbon bağları arasında çift bağ olup olmamasıdır. Tüm alifatik zincir boyunca komşu karbon elementleri arasındaki bağlar tek bir bağdan oluşmuşsa bu yağ asitleri doymuş, en

az bir veya daha fazla çift bağ mevcut ise de yağ asitleri doymamış olarak adlandırılmaktadır. Tek bir çift bağ olan yağ asitleri tekli doymamış (monounsaturated), birden daha fazla çift bağ olan yağ asitleri ise çoklu doymamış (polyunsaturated) yağ asitleri olarak adlandırılır. Doymuş yağ asitlerinde karbon elementleri arasında sadece tek bir bağın olması karbonların üç boyutlu planda rahat hareket etmesine ve çok sayıda doymuş yağ asitinin bu esnek yapı bünyesinde kompakt bir yapıya bürünmesine imkan vermektedir. Bu nedenle çoğu doymuş yağ asiti oda sıcaklığında katı bir formda bulunabilmektedir. Buna karşın doymamış yağ asitlerinde karbonlar arasında bulunan çift bağ her yöne rotasyona izin vermemekte ve molekülde üç boyutlu olarak düşünüldüğünde katlanmalara yol açmaktadır. Bu esneklik azlığı da çok sayıda doymamış yağ asiti bir araya geldiğinde kompakt bir yapı oluşturulamamasına neden olmaktadır; bu yağ asitleri de genellikle oda sıcaklığında sıvı haldedirler.

c. İzomer yapısı: Bu terminoloji esas olarak doymamış yağ asitlerini ilgilendirmektedir. Doymuş yağ asitlerinde karbon elementi komşu karbonlarla yaptığı iki bağ dışında, iki adet hidrojen ile bağlarını yaparlar. Buna karşın doymamış yağ asitlerinde biri çift bağ olmak üzere karbon üç bağını diğer karbonlar ile yaparken, geriye tek bir hidrojen için bağ kalır. Çift bağ ile bağlı iki karbon atomuna bağlı birer hidrojenin yerleşimi aynı tarafta olan izomere "cis", karşı tarafta olana "trans" adı verilir. Trans izomerlerde hidrojenlerin karşı taraflarda yer alması, aynı doymuş yağ asitlerine benzer şekilde bir esneklik kazanımı ve kompakt yapı imkânı doğurmaktadır. Buna karşın cis izomerlerin hidrojenlerin karşılıklı durması nedeniyle kompakt bir yapı içinde yer alması çok kolay değildir (Şekil).

d. Çift bağların yeri: Bu terminoloji de doğası gereği doymamış yağ asitlerine yöneliktir. Çift bağın yeri karboksilik asitin olduğu yerden sayılabileceği gibi, alifatik zincirin sonundan geriye doğru da sayılabilir. Kimyasal terminoloji olarak ilk seçenek daha çok tercih edilse de, klinik ve günlük pratikte ikinci yöntem daha sık gündeme gelmektedir. Bu ikinci yöntemde alifatik zincirin en sonundaki karbon omega (ω) olarak adlandırılır ve geriye doğru yapılan sayımda ilk çift bağın olduğu karbona göre isim verilir (ω -3 veya ω -6 gibi) (Şekil). Bu bağlamda ω -3 ve ω -6 yağ asitlerine ayrı bir yer açmak gereklidir.



Şekil. Yağ asitlerinde terminoloji.

Vücut fonksiyonlarında önemli rol oynayan bu yağ asitlerinden en bilinenleri ω -3 için alfa-linoleik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve ω -6 için ise linoleik asit ve araşidonik asittir.

Tüm bu genel ve uzun girişten sonra balık yağı dendiğinde ne kastedildiğine gelecek olursak, aslında bu kaba tabir yağlı balıklardan elde edilen tüm yağ asiti kombinasyonlarını ifade etmektedir. Özellikle ringa, sardalya, uskumru, somon veya ton balıkları gibi soğuk suyu seven balıklardan elde edilen bu yağlar yüksek oranda uzun zincirli, çok sayıda çift bağ içeren doymamış (poly-unsaturated fatty acid, PUFA), cis izomerine sahip yağ asitleri içermektedir. Balık yağları arasında elde edildiği balığa göre değişiklik göstermekle beraber ω -3: ω -6 oranı genellikle 6-7 bandındadır.

Gerek ω -3, gerekse ω -6 yağ asitlerinin vasküler sağlık üzerine etkilerine yönelik literatürde çok çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalar, beslenme alışkanlıklarının ayrıntılı değerlendirildiği gözlemsel çalışmalar, diyet içeriğinin modifiye edildiği veya gıda takviyesi kullanan randomize çalışmalar veya ilgili yağ asitlerinin kan düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar gibi farklı yöntemler kullanabilmektedir. Bu bağlamda tüm çalışmalarla desteklenmemekle beraber, ω -6 yağ asitlerinin özellikle LDL ve kan basıncını düşürücü etkileri ile inme dahil olmak üzere genel kardiyovasküler olay riskini azaltabileceğine dair veriler bulunmaktadır (6,7). Benzer şekilde, literatürün tamamı tarafından

desteklenmesi de, trigliserit düzeylerini düşürmesi, endotel fonksiyonunu iyileştirmesi ve inflamasyonu azaltması gibi mekanizmalarla da ω -3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etkileri olduğuna dair sinyaller mevcuttur (8-10). Ancak, nütrisyon alanındaki diğer pek çok farklı çalışmada olduğu üzere, yağ asitleri ile ilgili çalışma sonuçları arasında ciddi heterojenite ve tutarsızlık görülmesi profilaktik veya terapötik amaçla ω -3 veya ω -6 takviyesi konusunda net bir fikir birliğine ulaşılamamasına neden olmaktadır.

Bu tutarsız gözlemlerin altında çok farklı nedenler yatmakla birlikte insanların diyet alışkanlıkları ve kontrol grubu olarak nasıl bir tarif yapıldığı tartışılması gereken önemli noktalar olarak ortaya çıkmaktadır. İnsanların diyet alışkanlıkları gerek evrimsel süreçte gerekse son yüz yıldaki modern yaşam tarzı ile dramatik değişiklik göstermiştir. Bu değişiklik sürecinde diyetdeki total yağ miktarı giderek artış göstermiş, doymuş ve doymamış yağ oranı doymuş yağ alımı lehine artmış, vasküler olarak zararlı etkileri net olarak kabul görmüş trans yağ alımı artmış ve batı tarzı beslenme olarak adlandırılan yeme alışkanlığının giderek yaygınlaşması ile diyetdeki çoklu doymamış yağ asiti içeriği giderek azalmıştır. Epidemiyolojik çalışmaların net bir şekilde ortaya koyduğu üzere, beslenme alışkanlıklarının ω -3 ve ω -6 dahil olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) zengin bir hale getirilmesi vasküler sağlık üzerine olumlu etkiler yapmaktadır. Ancak medikal beslenme bağlamında günlük kaç gram ω -3 veya ω -6 alınması gerektiği, bu hedefe ulaşırken besin takviyesinin yapılıp yapılmaması, yapılacaksa nasıl olacağı gibi sorular henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Yağ asitleri açısından, özellikle ω -3 takviyesi zemininde, tartışmaları alevlendiren diğer bir nokta da verilen gıda takviyesinin özgül olarak hangi yağ asiti kombinasyonlarından oluştuğudur. Her ne kadar ω -3 ailesi genel olarak trigliserid düzeyleri üzerine tutarlı bir şekilde düşürücü etki yapsa da, LDL üzerine etkileri farklılık göstermektedir; EPA LDL düzeylerini belirgin olarak düşürmezken, DHA'nın LDL düzeylerini artırıcı, dolayısı ile teorik olarak ω -3 takviyesi ile elde edilebilecek vasküler faydayı azaltabilecek edebilecek bir yan etkisi mevcuttur (11). Saf EPA takviyelerinin kullanıldığı randomize çalışmalarda (REDUCE-IT, JELIS, EVAPORATE) kardiyovasküler sonuçları üzerine elde edilen

istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkilere karşın, EPA'nın DHA ile kombine edildiği STRENGTH, VITAL, ASCEND ve OMEMI çalışmalarında gözlenen nötral sonuçlara bu iki molekülün lipid düzeyleri üzerine farklı etkilerinin yol açmış olabileceği düşünülmektedir (Tablo) (12-19). Diğer taraftan REDUCE-IT ve EVAPORATE çalışmalarındaki olumlu sonuçların nedeninin aktif kola verilen günlük 4 gr dozundaki EPA takviyesinin değil, kontrol grubuna verilen ve LDL düzeylerinin artımına yol açan mineral yağının olduğu da ateşli bir tartışma konusu olarak devam etmektedir. Tüm bunlara ilaveten bu çalışmalara konu olan yüksek dozda ω -3 takviyesinin atriyal fibrilasyon sıklığını arttırabileceğine dair ön bulgular yağ asidi gıda takviyesi üzerindeki soru işaretlerinin iyice artmasına yol açmıştır (20,21).

Sonuç olarak balık yağlarının bir gıda takviyesi olarak vasküler sağlıkta kullanımı net ve tutarlı olarak destekleyecek veri henüz ortaya konmamıştır. Saf EPA içeren yağ asidi takviyeleri ile olumlu sonuçlar gözlenirse de, bu çalışmaların kontrol grubu ile ilgili tartışmalar ve son yıllarda gündeme getirilen olası atriyal fibrilasyon yan etkisi nedeniyle bu alandaki soru işaretleri halen devam etmektedir. Buna karşın, gıda takviyesi tartışmalarını bir kenara bırakırsak, beslenme alışkanlıklarının balık yağlarının da bir mensubu olduğu çoklu doymamış yağ asitlerini içerecek şekilde zenginleştirilmesi, trans yağ ve doymuş yağ oranı alınımının azaltılması ve hatta ω -6: ω -3 dengesinin ω -3 lehine doğru kaydıran bir diyetle geçilmesinin vasküler sağlık için olumlu etkileri olduğu yaygın bir şekilde kabul görmektedir.

Tablo. ω -3 yağ asitlerinin vasküler sağlık üzerine etkilerinin değerlendirildiği randomize çalışmalar.

Çalışma	Kullanılan Tedaviler	Primer Sonlanım Noktası	Sonuç
REDUCE-IT, 2019 (12)	2x2 gr icosapent ethyl vs. mineral yağı	Kardiyovasküler ölüm, nonfatal myokard enfarktüsü, nonfatal inme, koroner revaskülarizasyon, unstabil anjina	%17,2 vs. %22 [HR 0,75 (0,68-0,83); p<0,001] Takip süresi: 4,9 yıl
JELIS, 2007 (13)	1,8 gr EPA vs. hiçbirşey	Ani kardiyak ölüm, fatal ve non fatal myokard enfarktüsü, anjina pektoris, anjiyoplasti, stent, koroner by-pass cerrahisi	%2,8 vs. %3,5 [HR 0,81 (0,69-0,95); p=0,011] Takip süresi: 4,9 yıl
EVAPORATE, 2020 (14)	2x2 gr icosapent ethyl vs. mineral yağı	Düşük attenüasyon plak hacmi	-0,3±1,5 vs. 0,9±1,7 mm ³ ; p<0,001 Takip süresi: 18 ay
ASCEND, 2018 (15)	1 gr balık yağı (460 mg EPA / 380 mg DHA) vs. zeytinyağı	Vasküler ölüm, nonfatal myokard enfarktüsü, nonfatal inme, geçici iskemik atak	%8,9 vs. %9,2 [HR 0,97 (0,87-1,09); p=0,55] Takip süresi: 7,4 yıl
VITAL, 2019 (16)	1 gr balık yağı (460 mg EPA / 380 mg DHA) vs. inaktif plasebo	Kardiyovasküler ölüm, nonfatal myokard enfarktüsü, nonfatal inme	%2,98 vs. %3,24 [HR 0,92 (0,80-1,06); p=0,24] Takip süresi: 5,3 yıl
OMEMI, 2021 (17)	1,8 gr PUFA (930 mg EPA / 660 mg DHA) vs. mısır yağı	Nonfatal myokard enfarktüsü, beklenmedik revaskülarizasyon, inme, ölüm, kalp yetmezliği ile hospitalizasyon	%21,4 vs. %20 [HR 1,08 (0,82-1,41); p=0,60] Takip süresi: 2 yıl
STRENGTH, 2020 (18)	4 gr PUFA (2,1 gr EPA / 0,8 gr DHA) vs. mısır yağı	Kardiyovasküler ölüm, nonfatal myokard enfarktüsü, nonfatal inme, koroner revaskülarizasyon, unstabil anjina	%12 vs. %12,2 [HR 0,99 (0,90-1,09); p=0,84] Takip süresi: 42 ay

KAYNAKLAR

- Sinclair HM. The diet of Canadian Eskimos. Proc Nutr Soc 1953; 12: 69-82.
- Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. Acta Med Scand 1980; 208(5): 401-406.
- Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta Med Scand 1972; 192(1-2): 85-94.
- Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. Am J Clin Nutr 1980; 33(12): 2657-2661.
- Sinclair HM. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. Lancet 1956; 270(6919): 381-383.
- Sanders TAB. Omega-6 fatty acids and cardiovascular disease. Circulation 2019; 139(21): 2437-2439.
- Marklund M, Wu JHY, Imamura F, et al. 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; 139(21): 2422-2436.
- Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, et al. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: Do they really work? Eur Heart J 2012; 33(4): 436-43.
- Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. 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; 3(3): 225-234.

10. An P, Wan S, Luo Y, et al. Micronutrient supplementation to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(24): 2269-2285.
11. Fialkow J. Omega-3 fatty acid formulations in cardiovascular disease: Dietary supplements are not substitutes for prescription products. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(4): 229-239.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11-22.
13. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090-1098.
14. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020; 41(40): 3925-3932.
15. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group; Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379(16): 1540-1550.
16. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 23-32.
17. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: A randomized, controlled trial. *Circulation* 2021; 143(6): 528-539.
18. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22): 2268-2280.
19. Iqbal T, Miller M. A Fishy Topic: VITAL, REDUCE-IT, STRENGTH, and Beyond: Putting Omega-3 Fatty Acids into Practice in 2021. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23(8): 111.
20. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, et al. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2021; 144(25): 1981-1990.
21. Fatkin D, Cox CD, Martinac B. Fishing for links between omega-3 fatty acids and atrial fibrillation. *Circulation* 2022; 145(14): 1037-1039.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma bir derleme yazısı olduğundan etik kurul onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: EMA. Konsept: EMA. Tasarım: EMA. Veri Toplama veya İşleme: EMA. Analiz veya Yorum: EMA. Literatür Taraması: EMA. Yazma: EMA.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.