
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

KORONER ARTER HASTALARINDA OMEGA-3 SUPLEMANTASYONUNUN SERUM FETUİN-A DÜZEYİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Arif İÇER

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NİSAN 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mehmet Arif İÇER

08/04/2022

KORONER ARTER HASTALARINDA OMEGA-3 SUPLEMANTASYONUNUN SERUM FETUİN-A DÜZEYİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Mehmet Arif İÇER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2022

ÖZET

Bu çalışma koroner arter hastalarında omega-3 suplemantasyonunun beslenme durumundan etkilendiği düşünülen serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Çalışma yaşları 35-75 yıl arasında değişen, koroner arter hastalığı (KAH) tanısını yeni almış 34 birey (vaka grubu) ile KAH olmayan 40 birey (kontrol grubu) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma başlangıcında tüm bireylere tanımlayıcı bilgilerinin, beslenme alışkanlıklarının ve fiziksel aktive düzeylerinin sorgulandığı anket formu uygulanmış, vücut bileşimleri ve biyokimyasal parametreleri analiz edilmiş, antropometrik ölçümleri ve üç günlük besin tüketim kayıtları alınmış ve Gensini ve SYNTAX skorları hesaplanmıştır. İki gruba ayrılan vaka grubuna (GrupV-1 (n:16); GrupV-2 (n:18)) az yağlı az kolesterollü diyet anlatılmış, GrupV-1'e 8 hafta boyunca 1.560 mg/gün omega-3 verilmiştir. Çalışma süresince ve sonunda çalışma başında alınan bazı veriler tekrarlanmıştır. Çalışma başlangıcında vaka grubundaki bireylerin serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ($p<0,001$), GrupV-1 ve GrupV-2 arasında ise anlamlı bir farklılığın olmadığı ($p>0,05$); GrupV-1 ve GrupV-2'deki bireylerin serum fetuin-A konsantrasyonlarının çalışma başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde düştüğü ($p<0,001$) ve çalışma sonundaki fetuin-A düzeylerinin GrupV-2'de GrupV-1'e göre daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$). Çalışma öncesi serum fetuin-A düzeylerinin vaka grubunda diyetle günlük E vitamini alımı ile negatif; kontrol grubunda ise C vitamini, kalsiyum ve potasyum alımı ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Her iki vaka grubunda günlük aldıkları toplam omega-3 miktarları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuçlar yüksek serum fetuin-A konsantrasyonlarının KAH için bir risk faktörü olabileceğini ve serum fetuin-A düzeyi ile beslenme durumu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Koroner arter hastalığı, Fetuin-A, Omega-3 yağ asitleri
Sayfa Adedi : 270
Danışman : Prof. Dr. Hilal YILDIRAN

EVALUATION OF THE EFFECTS OF OMEGA-3 SUPPLEMENTATION ON SERUM FETUIN-A LEVEL IN CORONARY ARTERY DISEASE

(Ph. D. Thesis)

Mehmet Arif İÇER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

April 2022

ABSTRACT

This study was conducted to evaluate the effects of omega-3 supplementation on serum fetuin-A level, which is thought to be affected by nutritional status in coronary artery disease (CAD) patients. The study was carried out on 34 participants (case group) who were newly diagnosed with CAD and 40 participants without CAD (control group) aged between 35-75 years. At the beginning of the study, a questionnaire form in which descriptive information, nutritional habits and physical activity levels were questioned was applied to all individuals, body compositions and biochemical parameters were analyzed, anthropometric measurements and three days food consumption records were taken, and Gensini and SYNTAX scores were calculated. Low-fat, low-cholesterol diet was explained to the case group divided into two groups (Group V-1 (n:16); Group V-2 (n:18)), and 1.560 mg/day omega-3 was given to Group V-1 for 8 weeks. During and at the end of the study, some data obtained at the beginning of the study were repeated. At the beginning of the study, the serum fetuin-A (ng/mL) concentrations of the participants in the case group were higher than the control group ($p<0.001$), but there was no significant difference between GroupV-1 and GroupV-2 ($p>0.05$); It was determined that the serum fetuin-A concentrations of the participants in GroupV-1 and GroupV-2 decreased significantly compared to the starting values of the study ($p<0.001$) and the fetuin-A levels at the end of the study were lower in GroupV-2 compared to GroupV-1 ($p=0.001$). In the case group, pre-study serum fetuin-A levels were negatively correlated with daily dietary vitamin E intake; in the control group, it was positively correlated with vitamin C, calcium and potassium intake. No significant correlation was found between the total daily omega-3 intakes and serum fetuin-A levels at the end of the study in both case groups ($p>0.05$). These results suggest that high serum fetuin-A concentrations may be a risk factor for CAD and that there may be a relationship between serum fetuin-A level and nutritional status.

Science Code : 1007
Key Words : Coronary artery disease, Fetuin-A, Omega-3 fatty acids
Page Number : 270
Supervisor : Prof. Dr. Hilal YILDIRAN

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde beni yönlendiren, her türlü bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hilal YILDIRAN'a

Değerli bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN'a

Veri toplama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Salih TOPAL ve Dr. Yakup YALÇIN başta olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji ABD Hemodinami ve Anjiyografi laboratuvarında görev yapan bütün personele,

Tezimin yazım aşamasında manevi desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümündeki tüm öğretim üyesi, öğretim görevlisi hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hissettiğim, bana güç veren, bu günlere gelmemi sağlayan biricik aileme; babam Abdulmuttalip İÇER, annem Pakize İÇER ve kardeşlerim Zeynep İÇER, Gülşen İÇER, Zehra İÇER, Mehmet Faruk İÇER, Yusuf İÇER ve Yunus İÇER'e,

Bu süreçte yanımızda olarak hayatımızı kolaylaştıran kayınvalidem Ayşe DEMİRÇUBUK'a

Bu süreçte sonsuz destek, anlayış ve sevgisiyle her an yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Seda İÇER, canım oğlum Yağız Efe İÇER ve canım kızım Deren İÇER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2021-7067 kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ xii

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xiv

SİMGELER VE KISALTMALAR xv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Koroner Arter Hastalığı 5

2.1.1. Etiyoloji 5

2.1.2. Epidemiyoloji 6

2.1.3. Koroner arter hastalığı risk faktörleri 7

2.1.4. Koroner arter hastalığında tanı yöntemleri 10

2.1.5. Koroner arter hastalığı ve beslenme 11

2.2. Fetuin-A 19

2.2.1. Fetuin-A'nın yapısı ve salınımı 19

2.2.2. Fetuin-A'nın sağlık üzerine olası etkileri 20

2.2.3. Beslenme durumunun serum fetuin-A düzeyi üzerine etkileri 27

2.3. Adiponektin 32

2.3.1. Adiponektinin yapısı, salınımı, reseptörleri ve sinyal yolağı 32

2.3.2. Adiponektinin koroner arter hastalığı üzerine etkileri 33

2.3.3. Beslenme durumunun serum adiponektin düzeyi üzerine etkileri 35

3. GEREÇ VE YÖNTEM 39

Sayfa

3.1. Çalışma Yeri ve Örneklem Seçimi 39

3.2. Çalışmanın Genel Planı 40

3.2.1. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi analizi 44

3.2.2. Besin tüketim kayıtları 45

3.2.3. Besin tüketim sıklığı ve kafein tüketim sıklığı 45

3.2.4. MacNew kalp hastalığı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketi 46

3.2.5. Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi 46

3.2.6. Biyokimyasal parametreler 47

3.2.7. Fiziksel aktivite kaydı 48

3.2.8. İstatistiksel analiz 48

4. BULGULAR 51

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri 51

4.2. Bireylerin Hastalık Bilgileri 52

4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları 54

4.4. Bireylerin Beden Kütle İndeksi, Antropometrik Ölçüm ve Bazı Vücut Bileşimi Analizleri 56

4.4.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizleri 56

4.4.2. Çalışma süresince vaka grubunun beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizleri 58

4.5. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi 64

4.5.1. Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları ve bu miktarların referansa göre karşılanma yüzdeleri 64

4.5.2. Bireylerin besin tüketim sıklığı ve kafein tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim miktarları 66

4.5.3. Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları 72

4.6. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeyleri ve Bazı Biyokimyasal Parametreleri 75

Sayfa

4.6.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 75

4.6.2. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcında ve sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 78

4.7. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorları 82

4.8. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyleri 84

4.9. Vaka Grubundaki Bireylerin MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi Genel Skoru 85

4.10. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Diyetle Günlük Alınan Enerji ve Bazı Besin Ögeleri Arasındaki İlişki 85

4.10.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişki 85

4.10.2. Vaka grubundaki bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişki 89

4.11. Bireylerin Çalışma Başlangıcıdaki Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişki 91

4.12. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Adiponektin Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişki 93

4.13. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorlarının Çalışma Başlangıcındaki Bazı Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi 95

4.14. Bireylerin Kafein Tüketim Sıklığından Elde Edilen Kafein Alım Miktarlarının Çalışma Başlangıcındaki Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi 97

4.15. Vaka Grubundaki Bireylerin Çalışma Sürecinde Suplemantasyon ve/veya Diyetle Günlük Aldıkları Toplam Omega-3 Miktarının Bazı Parametrelerle İlişkisi 98

5. TARTIŞMA 99

5.1. Bireylere Ait Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi 99

5.2. Hastalara Ait Hastalık Bilgilerinin Değerlendirilmesi 101

5.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi 102

Sayfa

5.4. Bireylerin Beden Kütle İndeksi, Antropometrik Ölçüm ve Bazı Vücut Bileşimi Analizlerinin Değerlendirilmesi 104

5.4.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizlerinin değerlendirilmesi 104

5.4.2. Vaka grubunun çalışma süresince beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizlerinin değerlendirilmesi 108

5.5. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi 111

5.5.1. Vaka ve kontrol grubunun çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları ve bu miktarların referansa göre karşılanma yüzdelerinin değerlendirilmesi 111

5.5.2. Bireylerin besin tüketim sıklığı ve kafein tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim düzeylerinin değerlendirilmesi 122

5.5.3. Vaka grubunun çalışma öncesi ve çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarlarının değerlendirilmesi 132

5.6. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeylerinin ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi 137

5.6.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 137

5.6.2. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcında ve sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 143

5.7. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorlarının Değerlendirilmesi 149

5.8. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi 150

5.9. Vaka Grubundaki Bireylerin MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi Genel Skorunun Değerlendirilmesi 151

5.10. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Diyetle Günlük Alınan Enerji ve Bazı Besin Ögeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 152

5.10.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 152

5.10.2. Vaka grubunun çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi 154

Sayfa

5.11. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 155

5.12. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Adiponektin Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 160

5.13. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorlarının Çalışma Başlangıcındaki Bazı Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi 162

5.14. Bireylerin Kafein Tüketim Sıklığından Elde Edilen Kafein Alım Miktarları ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi 165

5.15. Vaka Grubundaki Bireylerin Çalışma Sürecinde Suplemantasyon ve/veya Diyetle Günlük Aldıkları Toplam Omega-3 Miktarının Bazı Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi 167

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 169

KAYNAKLAR 171

EKLER..... 227

EK-1. Etik Kurul Onayı 228

EK-2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onay Belgesi..... 232

EK-3. Kontrol Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu..... 234

EK-4. Vaka Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu..... 238

EK-5. Anket Formu 243

EK-6. Bazı biyokimyasal parametreler için referans aralıkları 265

EK-7. Fetuin-A ve adiponektin için analiz yöntemleri..... 266

ÖZGEÇMİŞ 269

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Deniz ürünleri tüketimi ve omega-3 yağ asitleri alımına ilişkin öneriler... 17

Çizelge 2.2. Koroner arter hastalarında omega-3 suplemantasyonunun etkileri 18

Çizelge 2.3. Serum fetuin-A düzeyinin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkisi 25

Çizelge 2.4. Serum adiponektin düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi 35

Çizelge 2.5. Omega-3 ve serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki..... 38

Çizelge 3.1. Çalışma günlerindeki & kontrol görüşmelerindeki işlemlerin tanımlanması 42

Çizelge 4.1. Bireylerin genel özelliklerinin dağılımı 52

Çizelge 4.2. Bireylerin hastalık bilgilerinin dağılımı 53

Çizelge 4.3. Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı 55

Çizelge 4.4. Bireylerin çalışma başındaki antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi parametreleri 57

Çizelge 4.5. Bireylerin çalışma başında bazı antropometrik ölçümlerinin dağılımı 57

Çizelge 4.6. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başında ve sonundaki antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi analizleri değişimlerinin değerlendirilmesi 60

Çizelge 4.7. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başında ve sonundaki bazı antropometrik ölçümlerinin dağılımı..... 61

Çizelge 4.8. Grup V-1'deki bireylerin çalışma süresince antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi parametrelerinin değişimi 62

Çizelge 4.9. Grup V-2'deki bireylerin çalışma süresince antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi parametrelerinin değişimi 63

Çizelge 4.10. Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları 65

Çizelge 4.11. Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögelerini karşılama yüzdeleri (DRI)..... 66

Çizelge 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları 68

Çizelge 4.13. Bireylerin kafein tüketim sıklığına göre bazı besin ve içeceklerin tüketim miktarları 71

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.14. Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi ve müdahale sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve bazı besin ögelerinin değişimi..... 73

Çizelge 4.15. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirilmesi 76

Çizelge 4.16. Çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylerin serum fetuin-A ve adiponektin düzeyleri 76

Çizelge 4.17. Bireylerin çalışma başlangıcındaki bazı biyokimyasal parametre düzeylerinin referans aralıklarına göre değerlendirilmesi..... 77

Çizelge 4.18. Vaka grubundaki bireylerin çalışma süresince serum fetuin-A ve bazı biyokimyasal parametre düzeyleri değişimlerinin değerlendirilmesi 80

Çizelge 4.19. Bireylerin HOMA-IR değerlerinin dağılımı 81

Çizelge 4.20. Bireylerin Gensini ve SYNTAX skorları 83

Çizelge 4.21. Bireylerin fiziksel aktivite durumlarının dağılımı..... 84

Çizelge 4.22. Bireylerin fiziksel aktivite süreleri 84

Çizelge 4.23. Vaka grubundaki bireylerin MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi verileri 85

Çizelge 4.24. Bireylerin başlangıçtaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı ile ilişkisi 87

Çizelge 4.25. Vaka grubundaki bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı ile ilişkisi 90

Çizelge 4.26. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma başlangıcındaki bazı parametrelerle ilişkisi 92

Çizelge 4.27. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum adiponektin düzeylerinin çalışma başlangıcındaki bazı parametrelerle ilişkisi 94

Çizelge 4.28. Bireylerin gensini ve SYNTAX skorlarının çalışma başlangıcındaki bazı antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi 96

Çizelge 4.29. Bireylerin kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarlarının çalışma başlangıcındaki bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisi 97

Çizelge 4.30. Vaka grubundaki bireylerin çalışma sürecinde suplemantasyon ve/veya diyetle günlük aldıkları toplam omega-3 miktarının çalışma sonundaki bazı parametrelerle ilişkisi 98

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Omega-3 yağ asitlerinin vasküler etkileri 16

Şekil 2.2. Visseral ve subkutan adipoz dokuda fetuin-A'nın varlığı ve salınımı 19

Şekil 3.1. Çalışma tasarımı 41

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
%	Yüzde
$\bar{x}$	Ortalama
cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
kg	Kilogram
kHz	Kilohertz
L	Litre
m^2	Metrekare
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
p	Anlamlılık düzeyi
pg	Pikogram
r	Korelasyon katsayısı
S	Sayı
SS	Standart sapma
α	Alfa
β	Beta

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
AA	Araşidonik Asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHA	Amerikan Kalp Birliği
ALA	Alfa-Linolenik Asit

Kısaltmalar	Açıklamalar
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPK	AMP-ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz
APPL1	Adaptor Protein Containing a Pleckstrin Homology (Domain 1 Protein)
AST	Aspartat Transaminaz
BeBis	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CAC	Koroner Arter Kalsifikasyonu
CK	Kreatin Kinaz
COX	Siklooksijenaz
CPP	Kalsiprotein Partikülleri
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension (Hipertansiyonu Durdurmak için Beslenme Yaklaşımı)
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DRI	Dietary Reference Intake (Diyetle Referans Alım Düzeyi)
DYA	Doymuş Yağ Asitleri
EPA	Eikosapentaenoik Asit
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HIF-1	Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör-1
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (Homeostatik Model Değerlendirme-İnsülin Direnci)
hs-CRP	Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein
hs-TnT	Yüksek Duyarlıklı Troponin T
IL	İnterlökin
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Formu)
JELIS	The Japan EPA Lipid Intervention Study
KAH	Koroner Arter Hastalığı

Kısaltmalar	Açıklamalar
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LA	Linoleik Asit
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LO	Lipooksijenaz
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitojenin Aktifleştirdiği Protein Kinaz)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisinin Memelilerdeki Hedefi**)**
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
PGE_2	Prostaglandin E2
PI3	Fosfotidilinositol 3
PI3K	Fosfotidilinositol 3-kinaz
PPARγ	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gama
SIRT1	Silent Information Regulator 1 (Susturulmuş bilgi düzenleyici 1)
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatör 3)
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserit
TGF-β	Transforming Grorwth Factor-β (Değişiklik Yapan Beta Büyüme Etkeni)
TLR4	Toll Benzeri Reseptör 4
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TXA2	Tromboksan A2
TXA3	Tromboksan A3
TYA	Trans Yağ Asitleri
VC	Vasküler Kalsifikasyon
VLDL-K	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), genellikle ateroskleroz nedeniyle koroner arterlerin tıkanması sonucunda ortaya çıkan bir kalp hastalığıdır [1]. Koroner arter hastalığı, dünya çapında ilk sıralarda yer alan en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir [2, 3]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) 'ne göre, dünya genelinde ilk 10 ölüm nedeni arasında birinci sırada yer alan KAH [4], son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmekte ve prevalansı giderek artmaktadır [5, 6].

Endotel disfonksiyon, inflamatuar yanıt ve metabolik düzensizlik KAH'nın başlaması ve ilerlemesinde rol oynayan anahtar faktörlerdir [7]. Endotel fonksiyonlardaki bozukluklar ateroskleroz ve aterosklerotik plak gelişimindeki ana etkendir [8, 9]. Ancak arterlerdeki aterosklerotik plak birikimi ile karakterize edilen KAH'nın [10] patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve altta yatan mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir [11].

Koroner arter hastalığının modifiye edilebilen risk faktörleri arasında yer alan [12] diyetsel faktörlerin başında diyetle alınan yağ miktarı ve türü gelmektedir [13, 14]. Omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) içeriği yüksek diyet, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde azalma ile ilişkilendirilmektedir [15, 16]. Omega-3 yağ asitlerinin KVH üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini lipid metabolizması, tromboz ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir [17-19]. Ancak, omega-3'ün KAH üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini tam olarak hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği net değildir.

Koroner arter sağlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülen farklı biyobelirteçler mevcuttur [20, 21]. Bu biyobelirteçlerden biri fetuin-A'dır [21]. Salınımı büyük çoğunlukla karaciğer tarafından gerçekleşen fetuin-A, diyabet, obezite, böbrek hastalıkları, koroner arter hastalığı, tümör progresyonu ve kalsifikasyon gibi birçok süreçte aldığı roller ile insan sağlığı üzerinde multi-fonksiyonel etkiye sahip bir glikoproteindir [22-26]. Fetuin-A'nın kalsiyum fosfat kristallerinin birikimini önleyerek kalsifikasyon inhibitörü olarak davranabileceği [27] ve annexin A2-fetuin-A sinyalizasyonunun koroner kalsifikasyon üzerinde önemli etkilere sahip olabileceği bildirilmektedir [28]. Düşük serum fetuin-A düzeylerinin KVH'lar için risk faktörü olabileceği [29, 30] ve fetuin-A'nın iskemiye karşı koruyucu bir etki yaratabileceği

belirtilmektedir [31, 32]. Ancak, literatürde düşük serum fetuin-A'nın KAH için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmaların [29, 30] aksine yüksek serum fetuin-A düzeylerinin risk olabileceğini [33, 34] veya aralarında ilişki olmadığını [35, 36] bildiren çalışmalarda mevcuttur. Ayrıca, bazı besin ve besin ögesi alımlarının serum fetuin-A düzeyi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar da vardır [37-44]. Bu besin ögelerinden biri de omega-3 ÇDYA'dir [45-47]. Kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinen omega-3 ÇDYA alımı ile serum fetuin-A düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir [45, 48]. Ancak literatürde sınırlı sayıda çalışma olması, kesin yargılara varabilmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmanın gerçekleştirilmesini zorunlu hale getirmektedir [45-48].

Koroner arter sağlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülen bir diğer önemli biyobelirteç ise adiponektindir [49, 50]. Adiponektinin, insülin duyarlılığı, hepatik trigliserit (TG) birikimi [51], hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) [52] ve AMP-ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) aktivasyonu üzerindeki etkileri [53] ile koroner arter sağlığı üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Düşük serum adiponektin düzeyleri artan KAH gelişim riski ile ilişkilendirilmesine [50, 54] rağmen aralarındaki ilişki henüz net değildir ve literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [55-58]. Omega-3 başta olmak üzere bazı besin ve besin ögesi alımlarının serum adiponektin düzeyi üzerine olan etkileri de araştırılan bir diğer önemli konudur [59-65].

Koroner arter hastalığı ve serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkinin ortaya konulduğu çalışmaların sayısının artması ve beslenme durumunun koroner arter sağlığı üzerine olan etkilerinin daha net anlaşılması ile bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır [29, 30, 66]. Dünya çapında giderek artan KAH'nın teşhisi ve tedavisi açısından her geçen gün yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır.

Literatür çalışmaları incelendiğinde KAH tanısı almış hastalarda omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma olmayışı bu araştırmanın önemini ortaya koymaktadır. Çalışmanın, KAH risk tayini için serum fetuin-A konsantrasyonunun yeni bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı ve omega-3 suplemantasyonunun KAH üzerindeki olası olumlu etkisinin serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerinden kaynaklanmış olup olmadığı konusunda literatüre yapacağı katkılar önemli yaygın etkilerindendir. Bu çalışma koroner arter hastalarında serum fetuin-

A düzeyini ve omega-3 besin takviyesinin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanıp yürütülmüştür.

Çalışma hipotezleri

Hipotez 1: Koroner arter hastalarında serum fetuin-A düzeyi koroner arter hastalığı olmayan bireylere göre daha düşüktür.

Hipotez 2: Beslenme durumu ve beslenme alışkanlıkları serum fetuin-A konsantrasyonu üzerinde etkilidir.

Hipotez 3: Koroner arter hastalığı olan bireylerde Omega-3 suplemantasyonu serum fetuin-A düzeyini arttırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), en önemli küresel sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (World Health Organization-WHO) göre, KVH dünya çapında en yaygın ölüm nedenidir [67]. KVH, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, periferal arter hastalıkları, romatizmal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve kalp yetmezliğini kapsamaktadır [68].

Genellikle ateroskleroz nedeniyle koroner arterlerin tıkanması sonucunda ortaya çıkan KAH [1], aterosklerotik kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı veya koroner kalp hastalığı olarak da adlandırılmaktadır [69]. KAH'nin klinik belirtileri anjina pektoris, miyokardial infarktüs, ani kardiyak ölüm ve kronik koroner kalp hastalığı gibi geniş bir aralığı kapsamaktadır [69]. İki bin on beş yılında yaklaşık 17,9 milyon kişinin KVH'dan öldüğü ve bu ölümlerin 7,3 milyonunun KAH'na bağlı olduğu belirtilmektedir [67].

2.1.1. Etiyoloji

Koroner arter hastalığı, lipid birikiminin aracılık ettiği bir hastalık olarak kabul edilse de, patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir [11]. Koroner arter hastalığı, koroner arterlerin ateroskleroz veya aterosklerotik tıkanmalarına bağlı olarak ortaya çıkan bir kardiyovasküler bozukluktur [2]. Ateroskleroz, kan lipitlerinden başta düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) olmak üzere lipoprotein parçacıklarının vasküler intima tabakasında birikmesi ile birlikte sitokinlerin, büyüme faktörleri, monosit-makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi ve fibroblast benzeri hücrelerin rol oynadığı kronik inflamatuar bir süreçtir [70].

Yapılan çalışmalarla endotelyal disfonksiyonun, ateroskleroz ve aterosklerotik plak gelişiminde temel neden olduğu ortaya konmuştur [8, 9]. Endotel hasardan sonra, monositler permeabilitesi bozulan endotel hücrelerinin arasından kemotaktik mediyatörler aracalığı ile subendotelyal bölgeye göç ederek burada köpük hücrelerini oluşturmak üzere makrofajlara transforme olurlar. Oluşan bu makrofajlar çöpçü hücre reseptörleri ile modifiye ve okside LDL'yi alırlar ve köpük hücrelerini oluştururlar [71]. Endotelyal hasarlanma sonrası aynı

bölgede trombosit ve lökosit adezyonu da oluşmaktadır. Damar duvarına adheze olan hücreler arter etrafına endotelyal kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımına ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır [72]. Takibinde subendotelyal alana trombosit kümelenmesi ile trombüs oluşur ki buda akut koroner olaylardan sorumlu tutulmaktadır [73]. Böylece intimada küçük yağ birikintileri olarak başlayan aterosklerotik lezyonlar düz kas hücreleri ve makrofaj içeren kalın intimal plaklara dönüşürler [74]. Artan plaklar, arterlerde daralmaya neden olarak zamanla kan akımının azalmasına neden olur. [73, 75].

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner kalp hastalığı (KKH) olarak da bilinen KAH prevalansı coğrafi konumlara, etnik kökene ve cinsiyete göre büyük ölçüde değişmektedir [76]. Amerikan Kalp Birliği (AHA)'nin 2016 yılında yayınlamış olduğu raporda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 20 yaşın üzerindeki 15,5 milyon insanın [77], 2019 yılında yayınlamış olduğu raporda ise 18,2 milyon insanın KKH'den muzdarip olduğu bildirilmektedir [5]. Amerika Birleşik Devletlerinde 2005 yılında KAH nedeniyle yaklaşık 6 milyon ölümün meydana geldiği [2], Hindistan'da ise ölümlerin %20'sinden KAH'nın sorumlu olduğu bildirilmektedir [78]. Amerikan Kalp Birliğinin 2019 yılı raporunda toplam KKH prevalansı 20 yaş ve üstü ABD'li yetişkinlerde % 6,7 olarak tespit edilmişken, bu prevalans erkeklerde % 7,4, kadınlarda ise % 6,2'dir [5]. Koroner arter hastalığı prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte artmaktadır [77].

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın gerçekleştirdiği koroner kalp hastalığı sıklığı çalışmasında, 55-64 yaş aralığında KKH prevalansının kadın ve erkek cinsiyette sırasıyla %6.9 ve %10.9 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada, bu prevalansın 65-74 yaş aralığında kadın ve erkek cinsiyette sırayısla %9.3 ve %18.3 olduğu saptanmıştır. Bu durum ülkemizde de KVH prevalansının yaşla birlikte arttığını ve erkek cinsiyette görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermektedir [6, 79]. Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada yıllık ölümlerin %42'sinin koroner kalp hastalığına bağlı olduğu belirtilmiştir [80]. Çalışmalardan elde edilen veriler KAH'nın tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de prevalansının giderek arttığına işaret etmektedir.

2.1.3. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

Modifiye edilebilen risk faktörleri

Dislipidemi: Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve dünya genelindeki koroner arter hastalarının yarısından fazlasından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek serum total, LDL kolesterol ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) düzeyi ile düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir [81]. Yapılan çalışmalar LDL-K yüksekliğinin endotel hasar ve damar duvarındaki inflamatuar yanıtta artışla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Artan LDL-K düzeylerinin makrofaj göçüne yol açarak köpük hücre oluşumuna katkıda bulunduğu ve ateroskleroz gelişim riskini arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca trigliseridden zengin lipoproteinler de arterlerde artmış inflamatuar yanıt ve düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkilendirilmektedir [82, 83].

Hipertansiyon: Hipertansiyon, dünya çapında kalp hastalığı ve felcin önlenebilir en önemli nedenidir. Dünya genelinde her 5 yetişkinden en az birinde kan basıncının yüksek olduğu ve yüksek kan basıncının inme ve kalp hastalığı nedenli tüm ölümlerin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu belirtilmektedir [84]. Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır [85]. Endotelyal disfonksiyona yol açan hipertansiyonun KAH gelişimde rol aldığı belirtilmektedir. Bu nedenler ile normal kan basıncının hedeflenmesi kardiyovasküler sağlığın sürdürülmesinde önemlidir [85, 86].

Sigara: Sigara ve sigara dumanı, periferik, koroner ve serebral aterosklerotik vasküler hastalıkların gelişimi için önemli risk faktörleri arasındadır [87]. Sigara dumanında bulunan süperoksit radikali (.O2-), hidroksil radikali (.OH) ve peroksil (.ROO) başta olmak üzere reaktif oksijen türleri (ROS) oksidatif hasarı başlatarak lipid peroksidasyonuna neden olabilirler [88]. KAH için bir risk faktörü olarak bilinen sigara içimi, oksidatif stresin artmasıyla yakından ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, içilen sigara sayısı, oksidatif hasar düzeyini artırmada ve antioksidan savunmayı azaltmada önemli bir rol oynamaktadır [89].

Diyabetes Mellitus: Diyabet sıklıkla artan trigliserit seviyeleri ve azalmış HDL-K seviyeleri ile karakterize edilen hiperlipidemi ile ilişkilidir [2]. Hipergliseminin, endotel, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar üzerinde olumsuz etkileri ile tromboz ve fibrinolize neden

olarak arterosklerotik plakların oluşumuna neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, hiperglisemi ve insülin direnci varlığı, reaktif oksijen türlerinin ve ileri glikasyon son ürünlerinin üretimini arttırarak ve inflamasyonu ilerleterek kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunmaktadır [90]. Diyabetik hastalarda artan nötrofil-lenfosit oranı da KAH prevalansı ve şiddeti ile ilişkilendirilmektedir [91]. Belirtilen mekanizmalarla diyabet KAH için önemli bir risk faktörüdür [92]. Diyabet varlığının yanı sıra aşikar diyabeti olmayan bireylerde de hiperglisemi varlığının KAH riskini arttırdığı bildirilmektedir [93]. Diyabetli yetişkinlerin kalp hastalığından ölme olasılığı, diyabeti olmayan yetişkinlere göre iki ila dört kat daha fazladır. Amerikan Kalp Birliği, diyabetin KVH için yedi ana kontrol edilebilir risk faktöründen biri olduğunu belirtmektedir [94].

Obezite: Adipoz dokuda aşırı yağ birikimi olarak da tanımlanan obezite, özellikle gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler ölümlerin yaygın bir nedeni olarak kabul edilmektedir [2]. Yağ dokusu, sadece yağ için pasif bir depo değil, aynı zamanda kardiyovasküler homeostazda rol oynayabilecek önemli çeşitli peptidleri ve peptid olmayan bileşikleri sentezleyebilen ve kan dolaşımına salabilen bir endokrin organıdır. Adipoz doku artışı ile sekresyonu artan inflamatuar biyobelirteçler (tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) vb.) koroner arter hastalığı gelişiminde önemli rol oynamaktadır [95].

Fiziksel inaktivite: Egzersiz, KAH gelişimini önlemede koruyucu bir faktördür. Elli iki ülkede 15.152 vaka ve 14.820 sağlıklı katılımcıyı içeren bir vaka-kontrol çalışmasında fiziksel hareketsizliğin miyokard enfarktüs gelişim riskini arttırdığını saptamıştır [96]. Aktif bireylere kıyasla sedanter bireyler için KAH'den bağıl ölüm riski 1,9'dur [97]. Fiziksel aktivitenin KAH üzerindeki olumlu etkilerinin bir çok mekanizma ile sağlanabileceği bilinmekle birlikte başlıca mekanizmaları; endotelyal nitrik oksit (NO) üretimini arttırması ve reaktif oksijen türlerinin daha etkili deaktivasyonunu gerçekleştirmesidir [98]. Yıllar içerisinde genel popülasyon için (yetişkinlerde, yaşlılarda ve çocuklarda) fiziksel egzersiz önerisi, KVH'ın önlenmesine dair politikaların önemli bir unsuru haline gelmiştir [94].

Kötü beslenme: Kötü beslenme, kısmen diğer önemli KVH risk faktörleri üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak, KVH nedenli ölümlerin yaklaşık % 72'si için ana risk faktörlerindendir [14]. Makro besin ögelerinin diyetteki miktarlarının/oranlarının değişimi oldukça önemlidir. Örneğin, doymuş yağın doymamış yağ veya tam tahıllarla değiştirilmesi

KVH riski azaltırken; doymuş yağın rafine karbonhidratlarla değiştirilmesinin herhangi bir fayda sağlamadığı bildirilmektedir [66].

Sebze, meyve, kurubaklagiller, tam tahıllar, balık ve kümes hayvanları bakımından zengin; kırmızı et, işlenmiş et ürünleri, yüksek yağlı süt ürünleri ve rafine tahıllar bakımından fakir beslenmenin KAH riskini düşürebileceği öne sürülmektedir [99]. Ayrıca, doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol bakımından zengin; sebze, meyve ve tam tahıllar bakımından fakir diyetler aterojenik diyetler olarak adlandırılmaktadır ve KAH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [100]. Yüksek hem demir ve kırmızı et tüketimi artmış KAH riski ile ilişkilendirilmektedir [101]. Yüksek miktarda nitrit/nitrat ve sodyum içermeleri nedeniyle işlenmiş etlerin KAH riskini arttırdığı belirtilmektedir [102].

Diyet faktörleri, KAH'nın gelişim riskinin yanı sıra hastalığın şiddeti ile de ilişkilidir. Düşük bitkisel protein, lif, vitamin ve mineral alımı ile yüksek karbonhidrat ve yağ alımı artmış KAH şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. Diyetle düşük niasin, riboflavin, tiamin, B_6 ve C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sülfür, demir, krom, bakır, manganez ve çinko alımının KAH şiddetini arttırdığı belirtilmektedir [12].

Modifiye edilemeyen risk faktörleri

Yaş: Kardiyovasküler hastalık insidansı ve prevalansı için güçlü bir risk faktörüdür. KAH prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda 35 yaşından sonra artar. Erkek ve kadın cinsiyette 40 yaşından sonra yaşam boyu KAH gelişme riski sırasıyla %49 ve %32'dir [98]. Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 45-54 yaş grubunda %6 olan KAH prevalansı 55-64 yaş grubunda %17 civarlarına, 65 yaş üzerinde ise %28 dolaylarına yükselmektedir [103].

Cinsiyet: Erkeklerde KAH tanısı almanın menapoz öncesi kadınlara göre 10 yaş kadar daha erken olduğu belirtilmektedir. Menopoz sonrası kadın cinsiyette KAH gelişim riski artmasına rağmen bu risk yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyetten daha düşüktür [82]. Erkeklerde KAH'ın görülme sıklığının kadınlardan daha yüksek olmasının bir nedeninin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olan östrojen hormonu olduğu, ancak bu ilişkinin değişken olabileceği düşünülmektedir [104, 105]. Örneğin, kadınlar

arasında obezite, metabolik sendrom ve sigara içiciliğinde artış olduğu, bu nedenle KAH görülme sıklığının kadınlarda artmakta olduğu bildirilmektedir [106].

Etnik köken: Afrikalı Amerikalılar, Hispanikler, Latinler ve Güneydoğu Asyalılar, KAH gelişim riski yüksek olan etnik gruplardır [98].

Aile öyküsü: Aile geçmişi de önemli bir risk faktörüdür. Ailede 50 yaşın altında erken kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda artmış KAH mortalite riski mevcuttur [107]. Ayrıca, 55 yaşından önce KAH tanısı almış baba/erkek kardeş veya 65 yaşından önce KAH teşhis edilmiş anne/kız kardeşin varlığı risk faktörü olarak kabul edilmektedir [94].

2.1.4. Koroner arter hastalığında tanı yöntemleri

Koroner arter hastalığında en sık görülen şikâyetler; anjina pektoris, yorgunluk, nefes darlığı ve çarpıntıdır. Tipik anjina pektoris en kolay tanı aracıdır ve 50 yaş üzeri hastaların %50'sinde KAH ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığının tanı ve teşhisinde; elektrokardiyografi (EKG), EKG stres testi, ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır [108]. Koroner arter hastalığının tespitinde invazif bir tetkik olan konvansiyonel koroner anjiyografi kullanılmakta olup, üstün uzaysal ve temporal rezolüsyonu nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tekniğin, işleme bağlı morbitide (%1,5) ve mortalite (%0,2) riski içermesinin yanında, invazif ve pahalı olması ve de kısa süre de olsa hastanede yatış gerektirmesi önemli dezavantajlarıdır [109].

Biyokimyasal parametreler (laboratuvar incelemeleri) iskeminin olası nedenlerini, kardiyovasküler risk faktörlerini ve eşlik eden durumları saptamak ve prognozu belirlemek için sıklıkla kullanılır. Bu amaçla total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit, apolipoproteinler, fibrinojen [110], aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), açlık kan glikozu, hemoglobin A1c (HbA1c), üriner protein ve glikoz [111], kreatin kinaz (CK), laktat dehidrojenaz (LDH), troponinler, ürik asit, homosistein, leptin ve C-reaktif protein (CRP) [112] gibi belirteçler kullanılmaktadır.

Koroner arter hastalığının şiddetini belirlemek amaçlı da farklı puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu puanlama sistemlerinden biri 1981 yılında Leaman ve diğerleri tarafından

geliştirilen SYNTAX skorudur [113]. Bu skor KAH olan hastaların prognozu ve risk derecesinin belirlenmesinde oldukça önemli bir yer teşkil etmektedir [113, 114]. SYNTAX skoru anatomik risk temelli bir skordur. Lezyonun bifurkasyon karakterinde olması, tam tıkanıklıklar, trombüs veya kalsifikasyon içermesi ve lezyon uzunluğu gibi özellikleri dikkate alır. Koroner arterlerden lümen çapı 1,5 mm'nin üzerinde olanlar ve % 50 üzeri lüminal darlıklar hesaplamaya alınır. Hastalar hesaplanan SYNTAX skoru puanına göre ≤22 düşük, 22-32 orta ve ≥33 yüksek olarak değerlendirilmektedir [114, 115]. Bir diğer puanlama sistemi ise 1975 yılında Gensini tarafından KAH'nın yaygınlığını belirlemek amacıyla geliştirilen Gensini skorudur [116].

2.1.5. Koroner arter hastalığı ve beslenme

Beslenme, KAH için modifiye edilebilen risk faktörleri arasında yer almaktadır [14, 117, 118]. Rehberler kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için meyve ve sebzelerden, tam tahıllardan, yağlı tohumlardan, az yağlı süt ürünleri ve deniz ürünlerinden zengin; işlenmiş et ürünlerinden, şekerli içeceklerden, rafine tahıllardan ve sodyumdan düşük bir diyet önermektedirler [119]. National Lipid Association dislipidemi yönetimi için Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diyeti, Akdeniz diyeti ve AHA önerilerinde olduğu gibi bitkisel besinler ve yağsız protein tüketimini önermektedir [14, 118].

<u>Bazı besin grupları</u>

Sebze ve meyveler önemli karbonhidrat kaynaklarıdır ve diyet lifi, folat, potasyum, flavonoidler ve antioksidan vitaminler dâhil olmak üzere bir dizi potansiyel olarak kalp sağlığını koruyucu bileşenler içerir [120]. Meyve ve sebze tüketimleri ile KAH gelişim riski arasında ters ilişkili olduğu belirtilmektedir [119, 121].

Tam tahıl tüketimi, önemli ölçüde daha düşük KAH riski ile ilişkiliyken, rafine tahıl tüketimi, artmış KAH riskini düşündürmektedir [122]. Tam tahıllar KVH'dan koruyucu etkileri olduğu bilinen lif, B grubu vitaminleri ve demir, magnezyum ve çinko gibi bazı iz mineralleri için iyi bir kaynaktır [119, 122].

Yapılan çalışmalar yağlı tohum tüketimi ile KVH riski arasında ters ilişki olduğunu ortaya koymaktadır [123, 124]. Yağlı tohumlar doymamış yağ asitleri, protein, lif, bitki sterolleri,

potasyum, magnezyum ve selenyum gibi mineraller ve beta-karoten, C ve E vitaminleri ve fenolik bileşikler gibi antioksidanlar bakımından zengindir [124]. Yağlı tohumların lipit ve apolipoprotein profilini iyileştirerek KVH'a karşı koruyucu etki göstermektedir [125]. Ayrıca, kabuklu yemiş tüketiminin oksidatif stresi azaltarak, enfeksiyon ve endotel fonksiyonunda iyileşme sağlayarak KVH'a karşı koruma sağlayabileceği belirtilmektedir [124, 125]. Doymamış yağ asitleri, l-arginin, bazı faydalı mineraller, fenolik bileşikler ve fitosteroller gibi yağlı tohumlarda bulunan içeriklerin bu koruyucu etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir [125].

Daha yüksek kırmızı et tüketimi, artmış KVH ölüm riskine neden olmaktadır [126]. İşlenmiş ve işlenmemiş kırmızı etin balık, kümes hayvanları ve yağlı tohum gibi diğer protein kaynakları ile değiştirilmesi, daha düşük KAH insidansı ile ilişkilendirilmektedir [119, 127]. Kırmızı ette bulunan hem demir, sodyum, nitrat ve L-karnitin gibi biyoaktif moleküller, kan basıncında önemli artışlara, oksidatif stresi kötüleştirmeye, daha fazla lipid peroksidasyonuna ve bağırsak mikrobiyomunda istenmeyen değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini arttırmaktadır [128, 129].

Uzmanlar KVH'ın önlenmesi için diyetteki toplam DYA'lerinin azaltılmasını önermekle birlikte, süt yağı ve hastalık arasındaki ilişki net değildir [130, 131]. Dünya çapında, az yağlı süt ürünleri tüketiminin savunulmasının altında yatan temel neden yüksek plazma LDL-K konsantrasyonlarının KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi kavramından kaynaklanmaktadır [132]. Çeşitli meta-analizler, süt ürünleri yüksek doymuş yağ içermelerine rağmen tüketilmelerinin kardiyovasküler sağlık üzerinde pozitif veya nötr bir etkiye yol açtığı sonucuna varmaktadır [133, 134]. Fermente süt ürünlerinin ise içermiş oldukları probiyotikler ile KVH riskini azaltabileceği bildirilmektedir [119, 130, 135, 136]. Mevcut bilimsel kanıtlar göz önüne alındığında, süt ve süt ürünlerinin orta düzeyde tüketimi optimum besin alımı ve potansiyel kardiyovasküler sağlık yararları nedenli tercih edilebilir [136].

Karbonhidrat

Glisemik indeksi ve glisemik yükü yüksek diyetler artmış KAH riski ile ilişkilendirilirken, glisemik indeks veya yük bakımından düşük diyetler KAH ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmektedir [137]. Sükroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi eklenmiş şekerler

ve bunları içeren içeceklerin tüketimi KVH riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmektedir [138]. Fazla miktarlarda eklenmiş şeker tüketiminin vücut ağırlığından ve diğer diyet bileşenlerinden bağımsız olarak kan lipitleri üzerindeki etkileri aracılığıyla KVH riskini arttırdığı bildirilmektedir [119, 139, 140].

Protein

Ateroskleroz etiyolojisini araştıran ilk diyet çalışmaları, proteinin etkilerine odaklanmıştır. Artan protein, özellikle bitkisel proteini alımının kan basıncını ve serum kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği belirtilmektedir [141]. Ancak, hayvansal protein kaynaklarının doymuş yağ miktarının yüksek olduğu ve yüksek miktarlarda tüketiminin KVH riskini arttırabileceği göz ardı edilmemelidir [99, 119, 139, 142].

Diyet yağı

Diyet yağı temelde doymuş yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır [143]. Doymamış yağ asitleri ise birkaç farklı kategoriye ayrılır; tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) , omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ve trans yağ asitleri [144]. Çoklu doymamış yağ asitleri karbon zincirlerinde iki veya daha fazla çift bağ bulunan yağ asitleridir. Ayrıca ÇDYA ilk çift bağın terminal metil grubuna en yakın bulunduğu karbona göre de kategorize edilebilir: omega-3 ve omega-6 ÇDYA, sırasıyla çift bağın metil terminalinden üç ve altı atomluk uzaklığı ile karakterize edilir. Omega-3 ve omega-6 ÇDYA biyolojik olarak en önemli ÇDYA'yı temsil eder [145, 146]. Her bir yağ asidinin hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkileri fonksiyonel olarak birbirinden farklıdır [144].

Doymuş yağ

Çok sayıda beslenme rehberi, KVH riskinin azaltılması için doymuş yağ oranı düşük olan sağlıklı beslenme modellerinin avantajlarını ortaya koymaktadır [13, 14]. Amerikalılar için Beslenme Rehberi 2020-2025, doymuş yağların yerine doymamış yağ asitleri, tercihen çoklu doymamış yağ asitleri kullanılarak daha az doymuş yağ tüketilmesinin önemini belirtmektedir [147]. Amerikan Kalp Birliği'de doymuş yağdan gelen enerjinin total diyet

enerjisinin % 5-6'sına denk gelen bir diyet modelini önermektedir [148]. Diyetin doymuş yağ içeriği ise esas olarak et ve süt ürünlerinden gelmektedir [148].

Trans yağ asitleri

Trans yağ asitleri (TYA), trans konfigürasyonunda en az bir çift bağa sahip doymamış yağ asitleridir [149]. Diyetlerimizde bulunan TYA, ya geviş getiren hayvanların midelerindeki bakteriyel fermantasyondan ya da bitkisel sıvı yağ ve balık yağlarının endüstriyel hidrojenasyonundan kaynaklanmaktadır. Ruminant TYA, geviş getiren hayvanların etlerindeki ve süt ürünlerindeki yağın % 5'ini oluşturur [149, 150]. Trans yağ asitlerinin KVH riskini nasıl artırdığına dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüşütr. Bu mekanizmaların en önemlileri: TYA'nın serum lipid seviyelerini etkilemesi, sistemik inflamasyonu teşvik etmesi ve endotel fonksiyonunu bozmasıdır [149, 151, 152]. Trans yağ asitlerinin serum lipidleri üzerindeki olumsuz etkisi, doymuş yağlarda dâhil olmak üzere diğer yağ asitlerine kıyasla daha fazladır [149]. Ayrıca TYA'nın LDL-K düzeyini arttırıcı ve HDL-K düzeyini düşürücü etkisi karbonhitratların, doymuş yağların veya cis konfigürasyonundaki doymamış yağ asitlerinin aynı izokalorik miktarlarına kıyasla daha fazladır [149, 151, 153]. Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere kronik hastalıkların önlenmesi için TYA'nın alımı mümkün olduğunca sınırlandırılmalıdır, tercihen işlenmiş gıdalardan alım olmamalı, doğal kaynaklardan alımı ise toplam enerji alımının %1'ini geçmemelidir [117].

Tekli doymamış yağ asitleri

Günlük diyette en fazla bulunan TDYA oleik asit ve diyetteki en zengin kaynakları ise zeytinyağı ve kanola yağıdır [154, 155]. Diğer yağ asitleri gibi TDYA da bağırsak tarafından neredeyse tamamen emilir ve enerji üretimi için oksitlenir, diğer yağ asitlerine dönüştürülür veya doku lipidlerine dâhil edilirler [155].

Tekli doymamış yağ asitleri, belirli miktarlarda alındıklarında ve diyette doymuş yağ ve trans yağ ile yer değiştirdiklerinde kalp sağlığı üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabilirler [156]. Çoklu doymamış yağ asitleri ile karşılaştırıldığında TDYA, LDL-K'nın oksidasyona olan duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca, TDYA'nın endotel fonksiyonu iyileştirerek, inflamatuar biyobelirteç düzeylerinde azalma sağlayarak ve platelet agregasyonunu azaltarak anti-aterojenik etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir [157].

Omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri

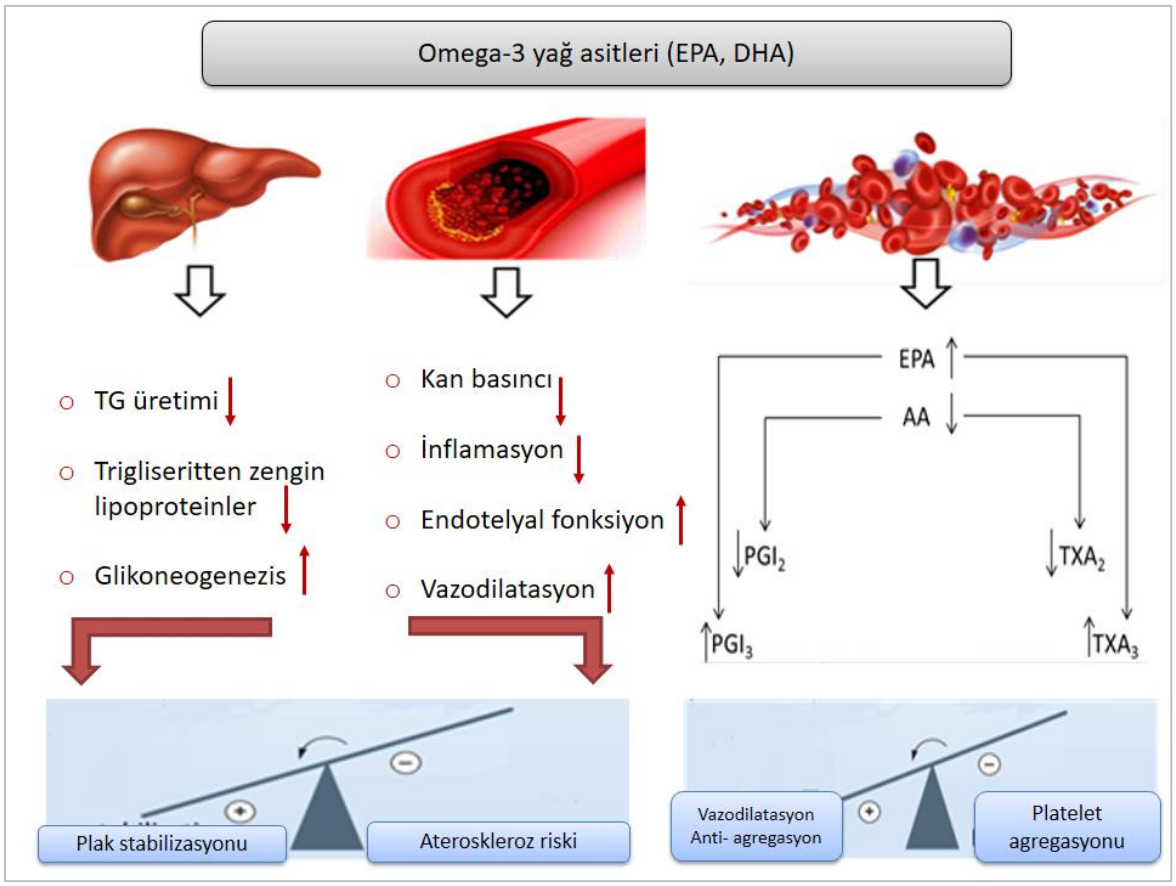
Omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetteki başlıca kaynakları bitkisel yağlar, kabuklu yemişler ve tohumlardır. Diyetteki temel omega-6 (n-6) ÇDYA linoleik asit [LA; 18: 2 (n-6)] ve araşidonik asit [AA; 20: 4 (n-6)]'tir. Linoleik asit, diyetteki ÇDYA'nın baskın bir oranını (∼% 90) oluştururken, AA'nın alım düzeyi daha düşüktür [158]. Linoleik asidin çoğu vücuda araşidonik aside dönüştürülür [159]. Siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) enzimleri, araşidonik asitin prostaglandinler (PG: PGD2, PGE2, PGF2), prostasiklin (PGI2), tromboksan A2 (TXA2) ve pro-enflamatuar lökotrienleri (LTA4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4) içeren bir dizi aracıya dönüşümünü katalize etmektedir [145, 160]. Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında, linoleik asitin LDL-K ve trigliseriti düşürdüğü, HDL-K'ü ise artırdığı belirtilmektedir [153]. Ayrıca, diyetle doymuş yağın omega-6 ÇDYA ile değiştirilmesinin LDL-K seviyelerinde düşüş yaratarak KVH gelişim riskini azaltabileceği bildirilmektedir [131, 153, 161]. Linoleik asitten dönüşen araşidonik asitin yukarıda belirtilen enzim sistemleri üzerinden pro-inflamatuar eikosonoidlerin sentezini arttırarak kardiyovasküler sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir [145, 160, 162]. Ancak literatürde omega-6 ÇDYA'nin inflamatuar belirteçler ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerine dair çelişkili çalışma sonuçları vardır [145, 159, 161, 162].

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri

Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi alfa-linolenik asitten (ALA, 18: 3 n-3) türetilir. Alfa-linolenik asit ve linoleik asite esansiyel yağ asitleri denir. Çünkü memeliler delta-12 ve delta-15 desatüraz enzim eksikliği nedeniyle bu yağ asitlerini vücutta sentezleyemezler [145, 163]. Bu nedenle insanlar diyet yoluyla elzem yağ asitlerini almak zorundadırlar [164]. Uzun zincirli omega-3 (n-3) ÇDYA'nden olan eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA; 22:6 n-3) içeren yağlı balıklardan zengin bir diyet başta kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olmak üzere sağlık üzerinde birçok olumlu etki ile ilişkilendirilmektedir [15, 16].

Hücre membranında EPA ve DHA içeriğinin artışı membran esnekliği ve hücresel sinyal yolakları üzerindeki etkileri ile membranın fiziksel özellikleri üzerinde değişiklikler yaratabilmektedir [165]. Ayrıca hücre membranında AA düzeyinin azalması ve EPA-DHA düzeyinin artışı eikosonoid ve sitokin üretimindeki dengeyi değiştirerek inflamatuar süreci

baskılamaktadır [166]. Omega-3 yağ asitlerinin, kardiyovasküler sağlık üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri lipid metabolizması, tromboz ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile ilişkilendirilmektedir [17-19]. Bu potansiyel koruyucu etkilerine dair olası mekanizmalar Şekil 2.1. ’de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Omega-3 yağ asitlerinin vasküler etkileri

Yüksek omega-3 alımı (özellikle EPA ve DHA) AA’nın COX-1'e bağlanma oranını azaltarak vazokonstrüktör ve trombosit agregasyonunu arttıran bir molekül olan (tromboksan A2) TXA_2 sentezini azaltmakta ve (tromboksan A3) TXA_3 sentezini arttırmaktadır [167, 168]. Ayrıca omega-3 trombositlerde ve nötrofillerde hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe etme kapasitesine sahiptir, böylece trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu önemli ölçüde azaltmaktadır [169, 170]. Omega-3’ün antitrombotik etkisine dair bir diğer muhtemel mekanizma ise COX1 ve COX2’yi inhibe eden protectin DX sentezi aracılığıyla TXA2’ye karşı gerçekleştirdiği antogonist etkidir [168].

Omega -3 yağ asitlerinin KVH üzerinde ki potansiyel etkileri düşünüldüğünde, omega-3 takviyesinin koroner arter hastalarında ikincil korunma için umut verici bir müdahale olabileceği düşünülmektedir [171]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin % 7,8'inin (18,8 milyon) önceki 30 gün içinde bir balık yağı diyet takviyesi aldığı saptanmıştır [172]. Amerikan Kalp Birliği (AHA) koroner kalp hastalarına omega-3 suplementasyonunun tavsiye edilebileceğini belirtmektedir [173]. ABD Gıda ve İlaç İdaresi, omega-3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA) gıdalarda veya diyet takviyelerinde kullanımının koroner kalp hastalığı riskini azaltabileceğini belirten iddialara itiraz etmediğini açıklamıştır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrinoloji Koleji'nden yapılan bir fikir birliği açıklaması: serum TG seviyesi çok yüksek (≥500 mg/dL) olan hastalarda ve TG düzeyi 135-499 mg/dL ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya diyabet ve ≥2 aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörüne sahip olan hastalarda omega-3 suplemenatasyonunun yapılabileceğidir [174]. Sağlıklı bireyler [147, 173] ve kardiyovasküler hastalığı olan bireyler [175, 176] için deniz ürünleri tüketimi ve omega-3 alımına ilişkin öneriler Çizelge 2.1.'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. Deniz ürünleri tüketimi ve omega-3 yağ asitleri alımına ilişkin öneriler

Kurum Adı ve Kaynakça	Yıl	Öneri ve Dozu	Açıklama
Amerikalılar için Beslenme Rehberi 2020-2025 [147]	2020	Haftada 8 ons (≈ 226,8 g) deniz ürünleri tüketimi	Kırmızı et, kümes hayvanları veya yumurta yerine haftada iki kez proteinli gıda seçimi olarak deniz ürünlerinin kullanımı önerilmektedir.
Amerikan Kalp Birliği (AHA) [173]	2017	Tercihen yağlı balıklardan ≈1 g/gün EPA+DHA alımı	Suplemantasyon gerekli ise bir uzman yönlendirmesi ile yapılabileceğini bildirmektedir.
ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) [175]	2019	3 g/gün'e kadar EPA + DHA alımı güvenli	3 g/günün üzerinde EPA+DHA alımının kanama zamanını uzatabileceği belirtilmektedir.
Amerikan Kalp Birliği (AHA) [176]	2019	Yüksek ve çok yüksek plazma TG seviyeleri olan hastalarda FDA onayı olan reçeteli omega-3 yağ asitlerinin 4 g/gün dozunda alımı	Omega-3 takviyesinin, serum TG düzeylerini düşürmek için monoterapi olarak veya diğer lipid düşürücü ajanlara ek olarak etkili ve güvenli bir seçenek olduğu bildirilmektedir.

AHA: Amerikan Kalp Birliği; EPA: Eikosapentaenoik Asit; DHA: Dokosaheksaenoik asit; FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi; Yüksek TG: açlık plazma trigliserit konsantrasyonu 200-499 mg/dL; Çok yüksek TG: açlık plazma trigliserit konsantrasyonu ≥500 mg/dL.

Omega -3 yağ asitlerinin KVH üzerindeki etkilerini inceleyen çoğu çalışma omega-3 yağ asitleri ile KVH nedenli mortalite arasında ters bir ilişki olduğu göstermektedir [177, 178]. Yirmi iki yıl süreyle omega-3 suplementasyonu ve koroner arter hastalığından ölüm oranı

arsındaki ilişkinin araştırıldığı bir prospektif kohort çalışmada; omega-3 suplementasyonu kullanımının KVH nedenli ölüm oranını azalttığı sonucuna varılmıştır [179]. Ancak İsveç'te gerçekleştirilen bir kohortta, balık yağı takviyeleri ve KVH nedenli ölüm arasında bir ilişki saptanmamıştır [180]. Yokoyama ve diğerleri (2007) hiperkolesterolemik hastalarda omega-3 takviyesinin majör koroner olay riskini % 18 azalttığını, ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir ($p>0,05$) [181]. Studer ve diğerlerinin (2005) 9 çalışmadan toplam 9,270 kişinin verilerini değerlendirdikleri bir meta analizde ise omega-3 yağ asitlerinin, genel ve kardiyak mortalite riskini azaltan en uygun lipit düşürücü müdahalelerden biri olduğu tespit edilmiştir [178]. Ancak ortalama iki yıl süreyle 1 g/gün omega-3 (EPA+DHA) suplemantasyonunun yapıldığı yirmi çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir meta analizde ise omega-3 suplemantasyonu ile kardiyak ölüm, miyokard infarktüs veya felç gelişim riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır [182]. Omega-3 suplemantasyonu ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bazı çalışmalar Çizelge 2.2.'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. Koroner arter hastalarında omega-3 suplemantasyonunun etkileri

Yazar ve Kaynak	Sayı	Çalışma Dizaynı	Sonuç
Johansen vd. [183]	54 KAHB (39 E, 15 K)	Hastaların 23'üne 6 ay süreyle 5.1 g/gün omega-3 suplementasyonu, 31'ine ise plasebo verilen çalışmada;	Omega-3 suplementasyonunun aterosklerozun hemostatik belirteçlerini azalttığı sonucuna varılmıştır.
Saboori[a] vd. [184]	60 KAHB (60 E)	Hastaların 2 ay süreyle 4 g/gün omega-3 ve 400 IU E vitamini aldığı OE grubu, 4 g/gün omega-3 ve plasebo aldığı OP grubu ve sadece plasebo alan PP grubu olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldığı çalışmada;	Kardiyovasküler sağlık üzerinde etkileri bilinen serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinin OE grubunda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p = 0,044$ ve $p = 0,039$).
Saboori S[b] vd. [185]	60 KAHB (60 E)	Hastalara 2 ay süreyle omega-3 yağ asitlerinin (4g/gün) E vitamini (400 IU/gün) ile kombinasyon halinde verildiği bir çalışmada;	Müdahalenin SIRT1 ve PGC1a'nın gen ekspresyonunu arttırarak ve oksidatif stres ve inflamasyonu iyileştirerek koroner arter hastalığı üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceği sonucuna varılmıştır.
Salim vd. [186]	42 KAHB (42 E)	Hastaların 21'ine 8 hafta süreyle 1200 mg/gün omega-3 suplementasyonu, geriye kalan 21 katılımcıya ise plasebo uygulanan çalışmada;	Omega-3 suplementasyonunun koroner arter hastalarında LDL-K ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerini düşürebileceği sonucuna varılmıştır ($p<0,05$).

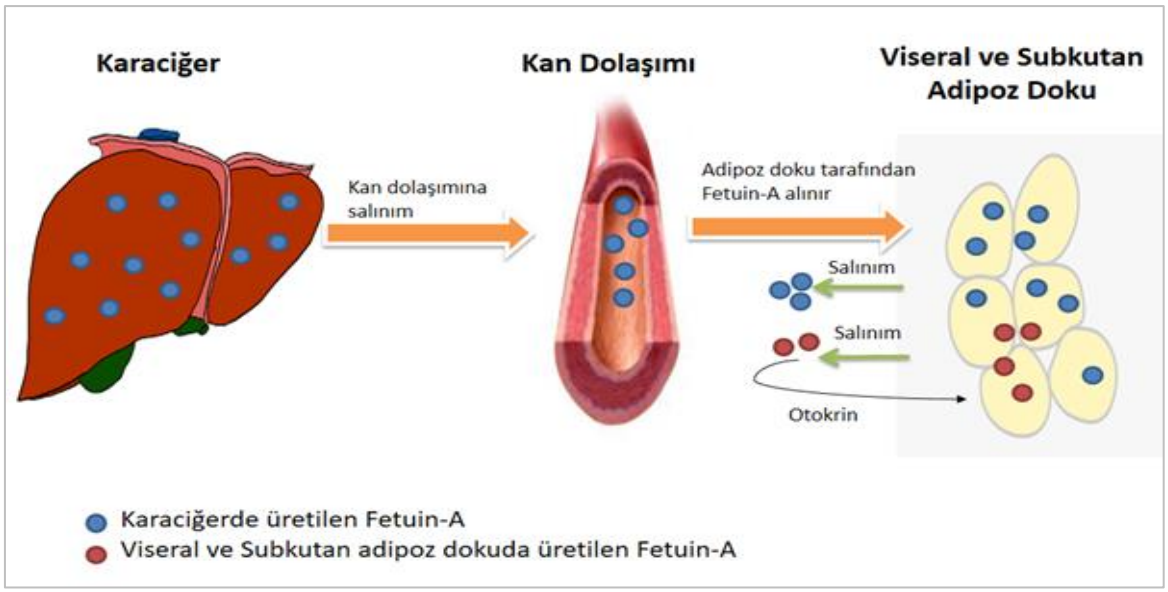
KAHB: Koroner Arter Hastalığı Tanısı Olan Birey; E: Erkek; K: Kadın; OE: omega-3+400 IU E vitamini; OP: omega-3+plasebo; PP: plasebo; SIRT1: Silent Information Regulator 1; PGC1a: peroksizom proliferatörleriyle aktifleştirilen reseptör gama koaktivatör-1 alfa; LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; hs-CRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

2.2. Fetuin-A

2.2.1. Fetuin-A'nın yapısı ve salınımı

Fetuin-A, ağırlıklı olarak hepatositler tarafından sentezlenen ve sonrasında kan dolaşımına salınımı gerçekleşen bir glikoproteindir. Fetuin-A, 282 aminoasitten oluşan uzun bir A zinciri, 27 aminoasit içeren kısa bir B zinciri ve bu iki zinciri birbirine bağlayan 40 aminoasitten oluşan bir bağlantı peptidinden meydana gelmektedir [187]. Önce "fetuin" olarak adlandırılan bu protein daha sonra, kan dolaşımı yoluyla sistemik olarak dağıtılan fosforlanmış bir karaciğer glikoproteinini ifade eden fetuin-A olarak yeniden adlandırılmıştır [188, 189]. Fetuin-A α2-Heremans–Schmid glikoproteini olarak da bilinmektedir [190].

Fetuin-A'nın salınımı büyük çoğunlukla karaciğer tarafından gerçekleşmektedir. Ancak, fetuin-A hem heptositlerden hem de adipositlerden salınılması nedeniyle hem Hepatokin hem de Adipokin olarak tanımlanmaktadır [191]. Subkutan adipoz dokuda bulunan fetuin-A'nın başlıca iki kaynağı vardır; hepatositlerce üretilip kan dolaşımı ile alınan fetuin-A ve adipositlerce üretilen fetuin-A (Şekil 2.2) [192]. Serum fetuin-A konsantrasyonlarının beslenme durumundan etkilenebileceğini ortaya koyan çalışmalar vardır [37, 44]. Bunların bir kısmında bazı besin ögelerinin fetuin-A salınımını arttırırken bazı besin ve besin ögelerinin ise fetuin-A salınımını azalttığı bildirilmektedir [44].



Şekil 2.2. Visseral ve subkutan adipoz dokuda fetuin-A'nın varlığı ve salınımı [192]

2.2.2. Fetuin-A'nın sağlık üzerine olası etkileri

Fetuin-A diyabet, obezite, koroner arter hastalığı, tümör progresyonu ve kalsifikasyon gibi birçok süreçte aldığı roller ile insan sağlığı üzerinde multi-fonksiyonel bir etkiye sahiptir [21-26].

Fetuin-A ve diyabet

Fetuin-A'nın insan sağlığı üzerindeki etkilerine dair en çok araştırma yapılan konuların başında diyabet gelmektedir. İnsülin reseptörünün dış etki alanı ile sadece insülin ve fetuin-A olmak üzere iki protein doğrudan etkileşime girmektedir. İnsulin, glikozun hücre içine taşınmasını ve insülin sinyalizasyonu için gerekli tirozin kinazın aktivasyonunu sağlarken [193, 194], fetuin-A tirozin kinazın otofosforilasyonunu inhibe ederek tirozin kinazın endojen inhibitörü gibi davranır [195]. İnsülin ve fetuin-A arasındaki bu ilişki glikoz homeostazının kontrolü için oldukça önemlidir [196]. Fetuin-A'nın tirozin kinaz aktivitesi üzerindeki etkisinin yanı sıra adipoz doku üzerindeki etkileri ile adipositlerde insülin aktivitesini etkilediği bildirilmektedir [197, 198]. Ayrıca, artmış fetuin-A salınımının adipoz dokuda adiponektin salınımını baskılayarak [199, 200] ve toll benzeri reseptör 4 (TLR-4)'ü aktive ederek yarattığı inflamasyon ile de insülin duyarlılığını azaltabileceği belirtilmektedir [201]. Fetuin-A ve insülin direnci arasındaki bir diğer olası mekanizma ise; fetuin-A'nın pankreasın beta hücreleri üzerindeki serbest yağ asitleri aracılı gerçekleştirdiği inflamasyondur [202]. Tüm bu olası mekanizmalar fetuin-A'nın glikoz homeostazının kontrolü için son derece önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Serum fetuin-A ile bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve Tip 2 diyabet riski arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [23, 203-206]. Fetuin-A ve insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 32 çalışmadan toplam 16,982 bireyin verilerinin değerlendirildiği bir meta analizde Tip 2 diyabetli bireylerin serum fetuin-A düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) [200]. Zhang ve diğerleri (2020) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise kan glikoz düzeyinin düşürülmesi amaçlı uygulanan tedavilerden biri olan liraglutide terapisinin aynı zamanda serum fetuin-A düzeyleri üzerinde de düşüşler oluşturduğu tespit edilmiştir [207]. Ancak, Wang ve diğerleri (2019) serum fetuin-A düzeyi ve Tip 2 diyabet gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir [208].

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda serum fetuin-A düzeyinin, prediyabet, gestasyonel diyabet ve Tip 2 diyabet gelişiminin risk tayininde potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ve/ veya diyabet tedavisinde terapötik bir hedef olabileceği sonucuna varılabilir. Ayrıca serum fetuin-A düzeyinin diyabet komplikasyonlarının tahmini için de yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir [21, 209, 210].

Fetuin-A ve obezite

Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre 2016 yılında dünya çapında 1,9 milyardan daha fazla yetişkinin fazla kilolu ve bunların 650 milyonundan fazlasının obez olduğu görülmektedir [211]. Dünya çapında bu denli yaygın bir halk sağlığı problemi olan obezitenin nedenlerinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır [212-214]. Literatürde var olan bu çalışma konularından biri de fetuin-A ve obezite arasındaki ilişkidir. Fetuin-A ve obezite arasındaki ilişkisinin araştırılmasının temel amacı obezitenin gelişim nedenlerinin öğrenilmesine ve önleme stratejitelerinin geliştirilmesine fayda sağlamaktır [44, 215]. Ayrıca obezitenin bilinen en iyi tedavi yöntemlerinden biri olan zayıflama diyetlerinin serum fetuin-A düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılması da obezite ve fetuin-A arasındaki ilişkinin olası mekanizmalarının ortaya konması için oldukça önemlidir [44, 216, 217].

Fetuin-A'nın insülin reseptörü tirozin kinazın endojen inhibisyonu aracılığıyla insülin direnci oluşturarak obezite riskini arttırdığı bilinmektedir [218, 219]. Bununla birlikte artan serum fetuin-A düzeyinin hepatik insülin duyarlılığını azaltarak obezite riskinde artış yaratabileceği belirtilmektedir [220]. Ayrıca, fosforile fetuin-A'nın iskelet kas hücrelerinde glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) translokasyonunu, glikoz alımını ve glikojen sentezini inhibe ederek obezite gelişim riskini arttırabileceği düşünülmektedir [221, 222]. Bunların yanı sıra, fetuin-A'nın adiposit metabolizmasında önemli rollere sahip susturulmuş bilgi düzenleyici 1 (silent information regulator 1 (SIRT1)) ve AMPK sensörlerinin bozulmasına neden olarak Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gama (PPARγ) ve adiponektin ekspresyonunu azaltıp enerji homeostazını bozabileceği belirtilmektedir [223]. Obezite ve fetuin-A arasındaki ilişkinin varlığına dair bir diğer olası mekanizma ise fetuin-A düzeyinin obezite ile ilişkili gen polimorfizmleri ile paralel seyretmesidir [215, 224].

Ren ve diğerlerinin (2019) beden kütle indeksi (BKİ) > 30 kg/m^2 olan bireyler üzerinde yürüttüğü bir çalışmada %8-10 vücut ağırlığı kaybının serum fetuin-A düzeyleri üzerinde

istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşüş yarattığı saptanmış ve bu durum iyileşmiş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir [221]. Ix ve diğerleri (2009) tarafından yapılan çalışmada da 5 yıl ara ile 508 katılımcının vücut kompozisyonu ve serum fetuin-A konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda en yüksek serum fetuin-A konsantrasyonu artışının, visseral adipoz dokuda en fazla artış görülen bireylerde olduğu saptanmıştır [225]. Başka bir çalışmada da serum fetuin-A düzeyleri ile artmış vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi pozitif ilişkili bulunmuştur [207]. Fetuin-A'sı uzaklaştırılmış fareler (Fetuin knockout (KO) mice) üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise bu farelerin vücut ağırlığı artışına direnç gösterdiği ve vücut yağ oranlarının azaldığı saptanmıştır [226].

Malin ve diğerleri (2014) obezite tedavisinde sıklıkla kullanılan egzersiz terapilerinin serum fetuin-A düzeylerinde düşüşler yaratarak hepatik insülin duyarlılığını arttırdığı ve bu durumun hepatik karbonhidrat kullanımını kolaylaştırarak obezitenin tedavisinde avantaj yaratabileceği sonucuna varmışlardır [220]. Başka bir çalışmada da 3 aylık aerobik egzersizin serum fetuin-A düzeylerinde düşüşler yarattığı tespit edilmiştir [227]. Yapılan farklı bir çalışmada artmış fiziksel egzersizin plazma fetuin-A düzeyleri üzerinde düşüşler sağladığı bulunmuştur [192]. Bu veriler doğrultusunda artmış fiziksel aktivitenin serum fetuin-A düzeylerini düşürerek insülin direnci ve obezite gelişim riskini azaltabileceği düşünülebilir.

Elde edilen veriler doğrultusunda fetuin-A ve obezite arasındaki ilişkinin ortaya konmasının obezite durumunun önlenmesi ve iyileştirilmesi süreçlerine yardımcı olabileceği düşünülmektedir [21].

Fetuin-A ve kalsifikasyon

Yumuşak doku kalsifikasyonları çoğunlukla yaşlanma, yaralanma ve inflamasyon durumlarına karşı gerçekleşen yararlı adaptasyonlardır. Ancak, düzensiz gelişen kalsifikasyonlar kardiyovasküler sistem ve böbrek gibi birçok organ fonksiyonunda bozulmalara neden olabilir [228]. Artmış kalsifikasyon risk faktörlerinin yanı sıra kalsifikasyon inhibitörlerinin yokluğu da düzensiz ve şiddetli kalsifikasyon gelişiminin temel nedenleridir. Bu nedenle inhibitörlerin tanımlanması, hastalıklar ile ilişkili kalsifikasyonların önlenmesine yönelik önemli bir hedeftir [25]. Kalsifikasyon inhibitörü olabilecek birçok biyobelirteçden bahsedilmektedir. Bu biyobelirteçlerden biri olduğu

düşünülen fetuin-A'nın ektopik kalsifikasyonun güçlü bir inhibitörü olabileceği belirtilmektedir [25, 229]. Ayrıca, düşük serum fetuin-A seviyeleri kemik dışı dokuda gerçekleşen kalsifikasyonlar için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir [29]. Henüz fetuin-A ve kalsifikasyon arasındaki ilişkiye dair mekanizmalar tam olarak belirgin olmamakla birlikte farklı muhtemel mekanizmalar mevcuttur. Bu muhtemel mekanizmalardan biri fetuin-A eksikliğinin, spontan mineral çekirdeklenmesine, büyümesine ve hidroksiapatit kristallerinin birikimine izin vererek kalsifikasyonlara neden olmasıdır [230]. Bir diğer muhtemel mekanizma ise, fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfat iyonlarını stabilize etmek, çözünürlüklerini arttırmak ve hücreler tarafından alımlarını önlemek için kalsiyum ve fosfat ile kompleks oluşturarak etki göstermesidir [231, 232]. Bu olası mekanizmaların yanı sıra plazma fetuin-A kalsiprotein partikülleri (CPP) olarak bilinen protein mineral kolloidlerinin oluşumuna aracılık etmektedir. Retiküloendotelyal sistem tarafından CPP'nin hızlı bir şekilde temizlenmesi, hatalı mineral çökelmesini ve dolayısıyla ektopik kalsifikasyonu önlemektedir [233, 234]. Fetuin-A'nın belirtilen mekanizmalar aracılığıyla kalsiyum fosfatın (basic calcium phosphate) (BCP) de nova oluşumunu ve birikimini geçici olarak (birkaç saat boyunca) inhibe ettiği, ancak oluşmuş BCP'yi çözmediği belirtilmektedir [235, 236]. Böylece, fetuin-A'nın kemik mineralizasyonunu engellemeden dolaşımdaki istenmeyen kalsifikasyonu önleyebileceği düşünülmektedir [25, 236].

Fetuin-A eksikliği yumuşak doku kalsifikasyonu ile ilişkilendirilmekte ve aort kapak kalsifikasyonu olan hayvan modellerinde kontrol gruplarına göre serum fetuin-A düzeylerinin daha düşük olduğu ifade edilmektedir [32, 237]. Ayrıca, yumuşak doku kalsifikasyonuna meyilli fenotipe sahip farelerde fetuin-A eksikliğinin kalsifikasyon fenotipini büyük ölçüde kötüleştirdiği belirtilmektedir [25]. Babler ve diğerleri (2019) kalsifikasyona meyilli fenotipe sahip farelerde serum fetuin-A, pirofosfat ve magnezyumun üç temel kalsifikasyon inhibitörü olduğunu tespit etmişlerdir [228]. Eleftheriadou ve diğerleri (2017) ise daha az şiddetli alt ekstremite arteriyel kalsifikasyonu (lower extremity arterial calcification) olan bireylerin daha yüksek plazma fetuin-A düzeylerine sahip olduğunu saptamışlardır [238]. Endonezyada düzenli olarak hemodiyaliz tedavisi alan hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da yüksek fetuin-A düzeyi abdominal aort kalsifikasyonuna karşı koruyucu bir faktör olarak tespit edilmiştir [239]. Ancak yapılan başka bir çalışmada serum fetuin-A ve vasküler kalsifikasyon (VC) arasında bir ilişki saptanmamıştır [240]. Bu çalışmaların yanı sıra fetuin-A'yı kodlayan genlerde meydana

gelen polimorfizimlerin plazma fetuin-A düzeyleri üzerinde etkili olduğu, bu durumunda kalsifikasyon sürecini etkileyebileceği belirtilmektedir [241].

Bu veriler doğrultusunda serum fetuin-A'nın kalsifikasyon sürecinde önemli etkilerinin olduğu ve bu yolla birçok organ ve sistem üzerinde roller üstlenebileceği düşünülmektedir [21].

Fetuin-A ve koroner arter hastalığı

Makrofaj de-aktivasyonuna [242], vasküler düz kas hücrelerinin kalsifikasyonunun inhibisyonuna katılan [243] ve transforming growth factor-β (TGF-β)'nın antagonisti olan [244] fetuin-A, sağlık üzerinde çoklu etkileri olduğu düşünülen bir biyobelirteçtir. Ayrıca, fetuin-A'nın ektopik kalsifikasyon inhibitörü gibi davrandığı ve vasküler kalsifikasyonun düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir [245, 246]. Fetuin-A'nın kalsiyum fosfat kristallerinin birikimini önleyerek kalsifikasyon inhibitörü olarak davranabileceği belirtilmektedir [27]. Bunların yanı sıra annexin A2-fetuin-A sinyalizasyonunun koroner kalsifikasyon üzerinde etkilere sahip olduğu bildirilmektedir [28].

Düşük serum fetuin-A konsantrasyonlarının KVH'lar için risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmaların [29, 30] aksine yüksek serum fetuin-A düzeylerinin risk olabileceğini [33, 34] veya aralarında ilişki olmadığını [35, 36] bildiren çalışmalar vardır. Çizelge 2.3.'de serum fetuin-A düzeyi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bazı çalışmalar özetlenmektedir.

Çizelge 2.3. Serum fetuin-A düzeyinin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkisi

Yazar ve Kaynak	Sayı	Çalışma Dizaynı	Sonuç
Mori vd. [247]	92 birey (74 E, 18 K)	Katılımcıların serum fetuin-A düzeyleri ve koroner arter kalsifikasyon durumu değerlendirilmiştir.	Serum fetuin-A düzeylerinin koroner arter hastalıkları ile ters ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,05$).
Kirkpantur vd. [248]	102 birey (72 HD: 33 E, 39 K)	72 hemodiyaliz (HD) hastası ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı bireyin serum fetuin-A ve koroner arter kalsifikasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır.	Serum fetuin-A düzeyleri ile CAC skoru arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).
Ix vd. [249]	1375 birey (492 E, 883 K)	Bireylerin serum fetuin-A düzeyleri ve bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsifikasyonu (CAC) durumu değerlendirilmiştir.	Serum fetuin-A seviyeleri ile CAC arasında ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmada ayrıca, serum fetuin-A seviyeleri ile CAC'nun şiddeti arasında ters ilişki saptanmıştır.
Bostom vd. [250]	685 birey (266 E, 419 K)	Böbrek nakil alıcılarında serum fetuin-A ve VC düzeyleri incelenmiştir.	Düşük serum fetuin-A düzeyi, VC ve KVH için bir risk faktörü olarak saptanmıştır ($p<0,05$).
Krajnc vd. [251]	45 birey (23 E, 22 K)	45 Tip 2 diyabetli hastanın serum fetuin-A düzeyleri ve bilgisayarlı tomografi ile CAC durumu incelenmiştir.	Serum fetuin-A düzeyleri CAC için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0,05$).
Coen vd. [27]	132 birey (87 E, 45 K)	132 hemodiyaliz hastasının serum kalsiyum, fosfat, lipit profillerinin, inflamatuar markerları ve serum fetuin-A düzeyleri araştırılmıştır.	Düşük serum fetuin-A düzeylerinin kalsiyum fosfat birikimini arttırarak koroner kalsifikasyonu arttırabileceği sonucuna varılmıştır.
Mehrotra vd. [34]	88 birey (42 E, 46 K)	Diyaliz tedavisi almayan diyabetik nefropatili hastaların serum fetuin-A ve CAC değerlendirilmiştir.	Serum fetuin-A ve koroner arter kalsifikasyonu arasında pozitif ilişki olduğunu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
Mikami vd. [36]	85 birey (85 K)	Diyaliz tedavisi almayan diyabetik nefropatili hastaların serum fetuin-A düzeylerini incelenmiştir.	Koroner arter kalsifikasyonu ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını saptamışlardır ($p>0,05$).
Afrisham vd. [33]	83 birey (83 E)	43 KAH olan ve 40 KAH olmayan katılımcının serum fetuin-A düzeyleri değerlendirilmiştir.	KAH olan bireylerde serum fetuin-A düzeylerinin daha yüksek olduğu ($p<0,001$) ve fetuin-A düzeylerinin KAH şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).
Mohammadi-Noori vd. [241]	368 birey (184 E, 184 K)	92 mitral veya aortik kapak kalsifikasyonu ve 92 koroner arter kalsifikasyonu olan hasta ve 184 sağlıklı bireyin serum fetuin-A düzeyleri değerlendirilmiştir.	Serum fetuin-A düzeylerinin hasta gruplarının tamamında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

CAC: koroner arter kalsifikasyonu; E: Erkek; K: Kadın; HD: Hemodiyaliz; VC: vasküler kalsifikasyon; KVH: kardiyovasküler hastalık; KAH: koroner arter hastalığı

Literatürde var olan bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde serum fetuin-A düzeyleri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir [21, 252, 253].

Fetuin-A ve kanser (tümör progresyonu)

Özellikle fetal büyükbaş hayvan serumu olmak üzere serum, kültür ortamındaki çoğu hücrenin büyümesi için gerekli olan besiyeriyi sağlamak amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır [24, 254]. Serum yokluğunda çoğu hücre kültür kabına düzgün bir şekilde yapışamaz, yayılamaz ve büyüyemez. Bunun nedeni serumda birçok yapışma (adezyon) ve büyüme faktörünün bulunmasıdır [24, 255, 256]. İlk saflaştırıldığından ve tanımlandığından beri fetuin-A'nın serumdaki ana hücre adezyon molekülü olduğundan ve hücre büyümesini hızlandırdığından şüphelenilmektedir [257, 258]. Henüz fetuin-A'nın tümör hücrelerinin yapışması ve büyümesi üzerindeki etkilerine dair mekanizmalar tam olarak belirgin olmamakla birlikte farklı muhtemel mekanizmalar mevcuttur [259]. Muhtemel mekanizmalardan biri fetuin-A'nın tümör hücrelerinin yapışmalarına ve yayılmalarına aracılık eden bir dizi exosomal proteinin salgılanmasını tetiklemesidir. Fetuin-A yokluğunda tümör hücrelerinin hücresel yapışmaya aracılık etme kapasitesinden yoksun eksozomları salgıladığı belirtilmektedir [259]. Bir diğer muhtemel mekanizma ise fetuin-A'nın hücrelerin yüzeyine bağlanarak fosfotidilinositol 3 (PI3) kinaz/Akt sinyal yolunu ve hücre çoğalmasını tetiklemesidir [258]. Ayrıca fetuin-A'nın TGF-β reseptörünü taklit edebilmesi [260, 261] ve bir dizi hücresel reseptör ve büyüme faktörü ile etkileşime girebilme kabiliyeti, fetuin-A'nın büyüme sinyal yollarını destekleyebileceğini veya azaltabileceğini düşündürmektedir [261]. Bu mekanizmaların yanı sıra karsinom hücrelerinin plazma zarlarında bulunan Annexinlerin karsinom hücresini fetuin-A'ya bağlanmasını sağladığı belirtilmektedir [262]. Tüm bu mekanizmalar aracılığıyla fetuin-A'nın kemo-çekici (chemo-attractant) özellikte olduğu bildirilmektedir [263]. Ancak, fetuin-A'nın tümör progresyonu üzerindeki belirtilen bu etkilerinin akside düşük serum fetuin-A seviyelerinin kısa telomer uzunluğu ile pozitif ilişkili olduğunu ve kısa telomer uzunluğununda kolorektal kanser gelişim risk faktörlerinden biri olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [264, 265].

Sakwe ve diğerlerinin (2010) yürüttüğü in vitro bir çalışmada; fetuin-A'nın meme tümör hücreleri tarafından etkili bir şekilde alındığı ve tümör hücrelerinin büyüme sinyaline aracılık eden başlıca serum yapıştırıcı proteini olduğu sonucuna varılmıştır [24]. Kundranda

ve diğerleri (2004) ise meme karsinom hücrelerinin plazma membranında bulunan annexin-II and –VI'ün fetuin-A ile etkileşime girdiğini ve bu etkileşimin tümör hücresinin adhezyonu ve büyümesi üzerinde kilit role sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir [262]. Yapılan başka bir çalışmada da fetuin-A varlığında tümör hücrelerinin, diğer eksozomal proteinlere ek olarak plazminojen ve histonları da içeren yapışma ve hücre yayılmasına aracılık eden eksozomları salgıladığı tespit edilmiştir. Bu mekanizma ile fetuin-A varlığında salınımı gerçekleşen bazı eksozomların tümör ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir [259]. Elde edilen çalışma sonuçları doğrultusunda serum fetuin-A'nın tümör hücrelerinin büyümesi ve metastazında önemli potansiyel bir tetikleyici faktör olabileceği düşünülebilir [21, 262, 266].

2.2.3. Beslenme durumunun serum fetuin-A düzeyi üzerine etkileri

Literatürde diyette enerji kısıtlaması, süt ve süt ürünleri, et, balık ve alkol tüketimi ile protein, omega-3, palmitat, kurkumin, turmerik, resveratrol ve niasin alımının serum fetuin-A düzeyi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur [37-44].

Diyet enerjisinin fetuin-A düzeyi üzerine etkileri

Diyetle alınan enerji miktarının etkilediği en önemli nokta vücut ağırlığındaki değişimlerken bunun dışında metabolizmada da farklı sonuçlar doğurabilmektedir [267]. Bu amaçla diyetin enerji içeriğinin insan sağlığı üzerindeki etkilerine dair farklı birçok çalışma yapılmıştır [268, 269]. Diyetin enerji yoğunluğu ve fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda bu çalışmaların bir kısmını oluşturmaktadır [216, 217]. Choi ve diğerleri (2013) 76 Tip 2 diyabetli obez hasta üzerinde 12 hafta süreyle %30 diyet enerjisi kısıtlamasının plazma fetuin-A düzeyi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada enerji kısıtlamasının serum fetuin-A düzeyleri üzerinde düşüş yarattığı saptanmıştır [216]. Artmış enerji alımının (28 gün süreyle 1,100 ± 100 kkal/gün günlük diyetle enerji alımlarına ek, diyetsel enerjinin ise yağdan gelen oranının %34 ± 1'den %45 ± 1'e çıkarıldığı bir diyet) serum fetuin-A seviyeleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla 40 sağlıklı birey ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada; artmış enerji alımının serum fetuin-A düzeylerinde artış yarattığı sonucuna varılmıştır [270]. Hwang ve diğerlerinin (2014) kısa ve uzun dönemli enerji kısıtlamasının fetuin-A düzeyi üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada ise enerji kısıtlamasının serum fetuin-A düzeyi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı saptanmıştır [217].

Bu veriler doğrultusunda; diyette enerji kısıtlamasının veya artışının serum fetuin-A düzeyleri üzerinde doğrusal bir etkisinin olabileceği ancak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır [44].

Beslenme durumunun ve bazı besinlerin fetuin-A düzeyleri üzerine etkileri

Beslenme birçok farklı mekanizma ile insan sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir [271]. Bu nedenle literatürde beslenme alışkanlıklarının hastalıklar ve hastalıklar ile ilişkili olabilecek biyobelirteçler üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur [37, 272]. Son zamanlarda bu konu ile ilgili araştırılan önemli biyobelirteçlerden biri de fetuin-A'dır [41, 273].

Beslenme alışkanlıklarının serum fetuin-A düzeyini hangi mekanizmalar ile etkileyebileceğine dair oldukça sınırlı veri vardır [37]. Yapılan çalışmalar daha çok diyette enerji kısıtlaması ve obezite ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiye odaklanmıştır [215, 216, 273]. Ancak bazı besin ve besin ögelerinin tüketimi ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda mevcuttur [41, 274]. Roshanzamir ve diğerlerinin (2017) Healthy Eating Index-2010 ile fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirdirildiği çalışmada, yüksek kaliteli diyet ve fetuin-A düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur [274]. Gerçekleştirilen bir başka çalışmada da kandaki yüksek glikoz ve fruktoz seviyelerinin hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 enzimini aktive ederek fetuin-A salınımını arttırdığı belirtilmiştir [275].

Nimptsch ve diğerlerinin (2015) 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydını kullanarak katılımcıların besin alımlarını ve plazma fetuin-A düzeyi üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, diyetle artmış süt ve süt ürünleri tüketiminin serum fetuin-A konsantrasyonları üzerinde düşüş yarattığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada diyetle sebze, et veya balık tüketimi ile fetuin-A konsantrasyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkili bulunmamıştır. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde diyetin protein içeriği devre dışı bırakıldığında ise süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile fetuin-A düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Süt ürünlerinin bir diğer önemli bileşiği olan yağ ve kalsiyum istatistiksel analizlerde devre dışı bırakıldığında da sonuçlar üzerinde dikkate değer bir değişiklik olmamıştır [37]. Süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile obezite ve insülin direnci arasında ters

bir ilişki olduğu belirtilmektedir ($p<0,05$). Ayrıca bu yayında fetuin-A'nın insülin duyarlılığı üzerinde etkilere sahip olduğu belirtilmiştir [276].

Ilımlı alkol tüketimin sağlık açısından farklı birçok olumlu etkilerinin olabileceğini belirten çalışmaların yanı sıra fazla miktarda alkol alımının birçok hastalık riskini arttırabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [38, 277, 278]. Fetuin-A'nın alkol tüketiminden nasıl etkilendiği de önemli bir araştırma konusudur [23, 38]. Ley ve diğerleri (2013) 1331 kadın katılımcı üzerinde alkol tüketiminin plazma fetuin-A düzeyine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada yüksek alkol tüketiminin düşük plazma fetuin-A düzeyleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [38]. Yaşları 13-80 arasında değişen 568 birey ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada da alkol tüketimi ve fetuin-A konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır [37]. Joosten ve diğerlerinin (2014) alkol tüketiminin fetuin-A konsantrasyonu üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada; ılımlı alkol tüketiminin erkek bireylerde fetuin-A konsantrasyonunu arttırdığı saptanmışken, kadın bireylerde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir [279]. Alkol tüketimi ile fetuin-A arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek fizyolojik mekanizmalar henüz açık olmamakla birlikte, aralarında negatif bir ilişki olduğu düşünülebilir. Ancak kesin yargılara varabilmek için yeni yapılacak çalışmalarda alkol tüketim miktarlarının ve tüketilen alkollü içeceğin türünün de değerlendirmeye katılması son derece önemlidir [44].

Besin ögelerinin ve fenolik bileşiklerin fetuin-A düzeyleri üzerine etkileri

Besinlerin hastalıklar ve biyobelirteçler üzerindeki etkisi daha çok besinlerin içerisinde yer alan farklı besin ögeleri ile ilişkilidir [271]. Bu nedenle literatürde kurkumin, resveratrol, omega-3, palmitat, niasin gibi bazı besin ögelerinin fetuin-A düzeyi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur [39, 43, 45, 280, 281].

Diyetle yüksek yağ asitleri alımının fetuin-A'nın ekspresyonunda artışa neden olarak adipoz dokudan pro-inflamatuar sitokin üretimini artırdığı belirtilmektedir [282]. Artmış plazma serbest yağ asitlerinin nükleer faktör kappa B (NF-$_{K}$B) aktivitesini arttırarak karaciğerde hepatik fetuin-A salınımını arttırdığı bildirilmektedir [283]. Diyetle enerji alımı yüksek olan hastalarda fetuin-A düzeylerinin tek başına veya plazma serbest yağ asitleri ile birlikte insülin direncine sebep olabileceği belirtilmektedir [270, 284]. Yapılan başka bir çalışmada da serbest yağ asitlerinin pankreatik β hücrelerinden fetuin-A salınımını arttırdığı

bulunmuştur [281]. Okamoto ve diğerleri (2018) ise serum butirilkolinesteraz ile serum fetuin-A düzeylerinin pozitif ilişkili olduğunu saptamışlardır [285]. Tüm bu veriler diyetle artmış yağ asitleri alımının plazma serbest yağ asitlerinde artışa sebep olarak serum fetuin-A konsantrasyonu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir [44].

Beslenmenin serum fetuin-A üzerindeki etkilerine dair bir diğer önemli çalışma konusu, omega-3 alımı ve serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkidir [45, 48]. An ve diğerlerinin (2012) yaşları 20 ile 80 arasında değişen 43 diyaliz hastasının 23'üne 6 ay süreyle 3 g/gün omega-3 yağ asidi vererek kontrol grubuna kıyasla plazma fetuin-A düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada; omega-3 takviyesinin plazma fetuin-A düzeylerinde artış yarattığı tespit edilmiştir ($p<0,05$) [45]. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da omega-3 suplementasyonu sonrası serum fetuin-A düzeylerinde anlamlı düzeyde bir artış olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) [48]. Tip2 diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeylerinde düşüş yarattığı tespit edilmiştir ($p<0,05$) [47]. Gerçekleştirilen bir başka çalışmada (2020) ise egzersiz ve egzersiz + omega-3 suplementasyonu yapılan gruplarda serum fetuin-A düzeylerinin plasebo ve sadece omega-3 suplementasyonu yapılan gruplara göre anlamlı düzeyde düştüğü bulunmuştur ($p<0,01$) [286]. Bu çalışmalar doğrultusunda omega-3 ÇDYA alımı ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Ancak ilişkinin varlığı ve ne yönde olduğuna dair kesin yargılara varılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır [44].

Literatürde serum fetuin-A konsantrasyonlarının ve diyetle niasin alımlarının kan lipitleri üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [198, 287-289]. Bu çalışmalarda dislipidemi riskinin serum fetuin-A konsantrasyonları ile pozitif, niasin alımları ile ise negatif seyrettiği bildirilmiştir [198, 287-289]. Kaushik ve diğerlerinin (2009) 15 metabolik sendromlu hastaya 6 hafta süreyle niasin takviyesi uygulayarak niasin takviyesi öncesi ve sonrası fetuin-A düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada; serum fetuin-A düzeylerinin niasin takviyesi sonrası istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düştüğü saptanmıştır [43]. Yapılan çalışma sonuçları ve dislipidemi üzerindeki zıt etkileri nedeniyle diyetle niasin alımının serum fetuin-A düzeyi üzerinde olası etkilere sahip olabileceği düşünülebilir. Ancak literatürde bu konu ile alakalı tek bir çalışma oluşu kesin yargılara varılmasını engellemektedir [44].

Kurkumin, Zingaberaceae ailesinin bir üyesi olan *Curcuma longa* adlı bitkisinin köklerinden elde edilen zencefilin ana biyoaktif bileşiğidir [290]. Polifenolik ve hidrofobik bir bileşik olan kurkuminin güçlü antioksidan, antikanserojen, antiinflamatuvar ve hipoglisemik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir [290-292]. Ayrıca kurkuminin, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda serum trigliserit düzeylerinde düşüşler yarattığı bildirilmektedir [293]. Hipo-lipidemik etkileri olduğu bilinen kurkuminin, fetuin-A konsantrasyonları üzerinde nasıl bir etki yarattığı da araştırılan bir diğer konudur [293]. Kurkumin takviyesinin hepatik fetuin-A salınımı üzerindeki etki mekanizmaları henüz tam olarak net olmamasına rağmen, farklı olası mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan biri, kurkumin takviyesinin, PPARγ reseptörlerini düzenleyerek hepatik fetuin-A salımını inhibe etmesidir [294, 295]. Bir diğer olası mekanizma ise, AMPK'yı aktive ederek hepatik fetuin-A'nın ekspresyonunu azaltmasıdır [39, 296]. Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda kurkumin takviyesinin, hepatik fetuin-A salınımını [294] ve serum fetuin-A düzeyini azalttığı saptanmıştır [39]. Yapılan başka bir çalışmada ise artmış zerdeçal tüketiminin serum fetuin-A düzeyleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı tespit edilmiştir [280]. Bu veriler ışığında kurkumin takviyesinin fetuin-A düzeylerinde düşüş yaratarak obezite durumunun iyileşmesine katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Ancak bu varsayımın desteklenebilmesi için daha fazla klinik çalışmanın yapılması gerekmektedir [44].

Fetuin-A salınımı adiponektin salınımında düşüşe neden olurken, diyetle resveratrol alımının adiponektin salınımında artış sağladığı belirtilmektedir [199, 297]. Adiponektin salınımındaki düşüşün ise nan-alkolik karaciğer yağlanması, insülin direnci ve obezite gibi birçok hastalığın riskini attırdığı bildirilmektedir [297, 298]. Adiponektin salınım düzeyi üzerine bu zıt etkileri nedeniyle fetuin-A düzeyi ve resveratrol alımı arasında ilişki olabileceği düşünülebilir. Lee ve diğerleri (2015) yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerin diyetlerine 4 hafta süreyle 8 mg/kg/gün resveratrol takviyesi yaparak serum adiponektin ve fetuin-A düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada resveratrol takviyesinin serum adiponektin düzeyini arttırırken, serum fetuin-A düzeyini azalttığı sonucuna varılmıştır. Serum adiponektin düzeyi ile serum fetuin-A düzeyinin ters ilişkili olduğu da çalışmanın bir diğer sonucudur [42]. Bu veriler ışığında resveratrol takviyesinin serum fetuin-A ve adiponektin düzeyine etki ederek sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratabileceği sonucuna varılabilir [44].

2.3. Adiponektin

Fazla enerjiyi trigliseritler şeklinde depolama yeteneği ile bilinen adipoz dokunun, bir dizi hormonun salgılanması yoluyla çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde hayati bir rol oynayan önemli bir endokrin organ olduğu keşfedilmiştir [299, 300]. Adipositokinler veya adipokinler olarak bilinen adipoz dokudan üretilen bu hormonlar dolaşıma salgılanırlar ve adipoz doku ile diğer doku ve organlar arasında önemli haberciler olarak işlev görürler [301]. Pleiotropik özelliklerinden dolayı büyük ilgi gören en önemli adipokinlerden biri adiponektindir [301].

2.3.1. Adiponektinin yapısı, salınımı, reseptörleri ve sinyal yolağı

1995 yılında, leptinin keşfinden bir yıl sonra, Scherer ve ark. adiponektin ile ilgili ilk raporu yayınlamışlardır [302]. Adipo Q geni tarafından kodlanana insan adiponektini, 244 amino aside sahip 30 kDa'lık monomerik bir glikoproteindir [303].

Adiponektin (Acrp30, GBP-28, apM1 ve AdipoQ olarak da bilinir.) esas olarak beyaz yağ dokusu adipositleri tarafından salgılanan, 5-30 µL/mL fizyolojik düzeyi ile insan kanında en fazla bulunan adipokindir [303]. Yağ dokusunun yanı sıra insan murin osteoblastları, karaciğer, parankim hücreleri, miyositler, epitel hücreleri ve plasental doku gibi bazı dokulardan da daha düşük seviyelerde adiponektin salgılanması gerçekleşmektedir [304]. Adiponektin, kan dolaşımına trimer (67 kDa), heksamer (140 kDa) ve en az 18 monomerden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı (300 kDa) bir multimer dahil olmak üzere üç oligomerik kompleks olarak salgılanmaktadır [305]. Genellikle erkeklerde kadınlara göre daha yüksek seviyelerde bulunan serum adiponektin [306] düzeylerinin obezite ile azaldığı ve insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmektedir [305]. Vücut ağırlığında ve vücut yağında meydana gelen kayıpların serum adiponektin düzeylerinde artış ile seyrettiği bildirilmektedir [307].

Adiponektin, biyolojik etkilerinin çoğunu, klasik reseptörleri olan AdipoR1 ve AdipoR2'ye bağlanarak gerçekleştirmektedir. Bu iki klasik reseptörün yanı sıra klasik olmayan reseptörü olan T-cadherin, yüksek ve orta molekül ağırlıklı adiponektin için bir reseptör olarak görev alırken, düşük molekül ağırlıklı adiponektin için reseptör olarak görev görmemektedir [303].

Obez bireylerde, AdipoR1 ve AdipoR2 ekspresyon düzeylerinde meydana gelen azalmanın adiponektin duyarlılığında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir [308].

APPL1 (Adaptor Protein Containing a Pleckstrin Homology Domain 1 Protein), adiponektin reseptörleri ile doğrudan etkileşime giren tanımlanmış ilk proteindir [309]. Adiponektinin reseptörlerine bağlandıktan sonra, adaptör protein APPL1'i indükleyerek hücre canlılığını, hücre büyümesini ve apoptozu kontrol eden çok sayıda sinyal yolağını aktive ettiği belirtilmektedir [310]. Adiponektinin organizmadaki etkilerine çoğunlukla Mitojenin Aktifleştirdiği Protein Kinaz (Mitogen-activated protein kinase (MAPK)), mammalian target of rapamycin (mTOR), fosfotidilinositol 3-kinaz/Akt (PI3K/AKT), sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)) ve NF-kB aracılık etmektedir [308]. Adiponektin, merkezi bir sensör ve hücresel enerji düzenleyicisi olan AMPK'nin aktivasyonunu indükleyerek hücre döngüsünün durdurulması ve apaptoz süreçlerinde rol oynayan p21 ve p53'ün ekspresyonunu uyarır ve p53'ü fosforile eder [308, 310]. Bunların yanı sıra adiponektinin PI3K/AKT/mTOR yolakları üzerindeki inhibitör etkileri ile hücre canlılığı, büyümesi ve proliferasyonu üzerinde etkilere sahiptir [308]. Adiponektinin tümör hücresinin proliferasyonunu, hayatta kalmasını, anjiyogenezini ve anti-tümör bağışıklığını inhibe eden STAT3 aktivasyonunu inhibe ettiği belirtilmektedir [310]. Ayrıca adiponektinin, pro-inflamatuar ve anti-apoptotik NF-kB yolunu baskıladığı bildirilmektedir [308].

2.3.2. Adiponektinin koroner arter hastalığı üzerine etkileri

Düşük adiponektin seviyeleri, diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gibi olumsuz metabolik durumlarla ilişkilendirilmektedir [303, 306, 307]. Yapılan çalışmalar, adiponektinin insülin duyarlılığı, glikoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra kardiyovasküler homeostazın önemli bir fizyolojik düzenleyicisi olarak rolünü tutarlı bir şekilde göstermektedir [305-307]. Ayrıca adiponektin uygulamasının insülin duyarlılığını arttırıcı, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu ve bazı durumlarda vücut ağırlığını azaltabileceği bildirilmektedir [303, 305]. Bu nedenle, insanlarda adiponektin replasman tedavisinin obezite, insülin direnci/tip 2 diyabet ve ateroskleroz tedavisinde potansiyel çok yönlü terapötik tedavi yöntemlerinden biri olabileceği düşünülmektedir [305, 307].

Yapılan bir çok çalışmada serum adiponektin düzeyleri KAH gelişim riski ile ilişkilendirilmektedir [49, 50]. Henüz adiponektinin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerine dair mekanizmalar tam olarak belirgin olmamakla birlikte farklı muhtemel mekanizmalar mevcuttur. Adiponektinin endotel fonksiyonu modüle ettiği ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu üzerinde inhibitör etkileri olduğu belirtilmektedir [311]. Bu adipokin, aralarında anti-inflamatuar, antioksidan, anti-apoptotik, vazodilatan ve kardiyoprotektif etkilerin de bulunduğu birçok olumlu özelliklerinden dolayı KAH'da koruyucu bir aracı olarak kabul edilmektedir [301, 312]. İnsülin duyarlılığını artırarak ve hepatik trigliserit birikimini azaltarak [51] KAH gelişimine karşı potansiyel koruyucu bir faktör olduğu düşünülen adiponektin [57, 313], hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'in ekspresyonunu indükleyerek iskemiye karşı adaptif hücresel yanıtın aktivasyonunda rol oynamaktadır [52]. Adiponektinin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerine dair bir diğer olası mekanizmada, AMPK ve Akt'yi aktive ederek miyokardiyal hücreleri iskemik hasara karşı korumasıdır [53]. Adiponektinin ayrıca insan monosit türevli makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü engellemesi ve LDL'nin bir vasküler proteoglikan olan biglikana bağlanmasını inhibe ederek aterosklerotik plak oluşumunu azalttığı bilinmektedir [50].

Lacobellis ve diğerlerinin (2005) yürütmüş olduğu çalışmada, insan epikardiyal adipoz dokudan adiponektin ekspresyonunun gerçekleştiği ve bu ekspresyonun KAH olan bireylerde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) [314]. Souza ve diğerlerinin (2018) 415 KAH olan bireyin serum adiponektin düzeyini değerlendirdikleri çalışmada ise, düşük adiponektin düzeyleri artan KAH şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [315]. Günümüzde adiponektin ile KAH arasındaki ilişki hâlâ net değildir ve literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [55-58]. Adiponektinin KAH üzerine olumlu etkilerinin aksine, Yang ve diğerlerinin (2019) gerçekleştirdiği bir meta analizde, yüksek adiponektin seviyeleri artmış KAH riski ile ilişkilendirilmiştir [316]. Çizelge 2.4.'de serum adiponektin düzeyi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bazı çalışmalar özetlenmektedir.

Çizelge 2.4. Serum adiponektin düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi

Yazar ve Kaynak	Sayı	Çalışma Dizaynı	Sonuç
Farid vd. [50]	90 birey (62 E, 28 K)	54 KAH olan ve 36 normal koroner arterlere sahip bireyin serum adiponektin düzeyi ve serum adiponektin düzeyinin KAH şiddeti ile ilişkisi değerlendirilmiştir.	Serum adiponektin düzeylerinin KAH olan bireylerde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca, serum adiponektin seviyesi ile KAH şiddeti arasında anlamlı bir ters ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).
Wu vd. [317]	100 birey (65 E,35 K)	50 KAH olan ve 50 KAH olmayan sağlıklı bireyin serum adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir.	KAH olan bireylerde daha düşük serum adiponektin düzeylerinin olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca, çalışmada KAH olan bireylerde epikardiyal yağ hacminin artmasıyla adiponektin ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir ($P<0,001$).
Al-Fuqaha'a vd. [318]	88 birey (62 E, 26 K)	44 KAH olan ve 44 KAH olmayan bireyin serum adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir.	Çalışmada serum adiponektin düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).
Shams vd. [319]	213 birey (131 E, 82 K)	159 KAH olan ve 54 KAH olmayan bireyin serum adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir.	Serum adiponektin seviyeleri ile KAH varlığı arasında ters bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).
Yañez-Rivera vd. [320]	153 birey (112 E, 41 K)	119 KAH olan ve 34 KAH olmayan bireyin epikardiyal yağ kalınlığı ile serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.	Epikardiyal yağ kalınlığı ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).
Li vd. [321]	449 birey (305 E, 144 K)	KAH prognozu ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.	Düşük serum adiponektin düzeyleri kötü giden kardiyovasküler prognozu ile ilişkilendirilmiştir.

KAH: koroner arter hastalığı; E: Erkek; K: Kadın

Literatürde var olan bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde serum adiponektin düzeyleri ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir.

2.3.3. Beslenme durumunun serum adiponektin düzeyi üzerine etkileri

Literatürde diyette enerji kısıtlaması, düşük yağlı süt ürünleri, yeşil çay, sarımsak, yüksek yağlı diyet, vejetaryan diyet, kahve ve balık tüketimi ile posa, E vitamini, koenzim Q10, doymuş yağ asidi ve omega-3 alımının serum adiponektin düzeyi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur [59-65]. Bu çalışmaların bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Literatürde enerji kısıtlamasının ve vücut ağırlığı kaybının serum adiponektin düzeylerini arttırdığını gösteren çalışmaların [322, 323] aksine anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur [324]. Wan ve diğerlerinin (2010) yürüttüğü çalışmada da aralıklı oruç diyetinin serum adiponektin düzeylerinde artış yaratttığı saptanmıştır [325]. Ramazan ayında ise katılımcıların serum adiponektin düzeylerinin değişimleri ile ilgili çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [324, 326, 327].

Vučić Lovrenčić ve diğerlerinin (2020) 40 vejetaryan ve 36 omnivor katılımcının serum adiponektin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, vejetaryan katılımcıların serum adiponektin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) [328]. Vejetaryan diyetin serum adiponektin düzeyleri üzerindeki etkisine ilişkin bir sonuca varabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Artmış düşük yağlı süt ürünleri tüketiminin serum adiponektin düzeylerinde artış yaratabileceği bildirilmektedir [329]. Süt ürünleri tüketimi ve serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair ise çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [330, 331]. Niü ve diğerleri (2013) artmış düşük yağlı süt ürünleri tüketimi ile yüksek serum adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki olduğu ve bir yıl süre ile diyetteki bu değişikliğin serum adiponektin düzeylerini değiştirebileceğini saptamışlardır ($p<0,05$) [332]. Serum adiponektin düzeylerinin artırılması amaçlandığında diyette düşük yağlı süt ürünleri modifikasyonunun etkili bir strateji olabileceği düşünülebilir.

Yeşil çay tüketimi ve serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki de araştırılan önemli konulardan biridir [333]. Hsu ve diğerlerinin (2008) katılımcılara 12 hafta süreyle bir kapsülü 400 mg yeşil çay ekstraktı içeren kapsüllerden günde 3 kapsül verdikleri çalışmada, yeşil çay ekstraktı suplementasyonunun serum adiponektin düzeylerinde artış yarattığı sonucuna varılmıştır ($p<0,001$) [334]. Hsu ve diğerlerinin (2011) gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada ise yeşil çay ekstraktı suplementasyonunun serum adiponektin seviyeleri üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığını saptamışlardır [335]. Katılımcıların 12 hafta süreyle bir kapsülü 500 mg yeşil çay ekstraktı içeren kapsüllerden günde 3 kez aldıkları başka bir çalışmada, yeşil çay ekstraktı suplementasyonunun serum adiponektin düzeylerinde anlamlı düzeyde artış yarattığı saptanmıştır ($p<0,05$) [336]. Yeşil çay ile serum adiponektin arasındaki ilişkiyi değerlendiren 14 randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği bir meta

analizde yeşil çay ile serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır ($p<0,05$) [333].

Gómez-Arbeláez ve diğerlerinin (2013) 43 katılımcıya 12 hafta süreyle 1.2 g/gün sarımsak özü suplementasyonu uyguladıktan sonra katılımcıların serum adiponektin düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, takviye sonrası katılımcıların serum adiponektin düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) [337].

Literatürde var olan çalışma sonuçları ışığında doğru diyet yönetiminin adiponektin düzeylerini artırmanın etkili bir terapötik yolu olabileceği düşünülebilir.

Omega-3 suplementasyonunun serum adiponektin düzeyi üzerine etkisi

Omega-3 ÇDYA'lerinin kardiyovasküler sağlık dâhil olmak üzere birçok sağlık yararı bildirilmiş olsa da, bu etkilerini hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği hâlâ araştırılmaktadır [338]. Omega-3'ün sağlık üzerindeki araştırılan olası mekanizmalardan biride serum adiponektin üzerindeki etkileridir [60].

Literatürde var olan 52 makalenin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, diyetle günlük balık tüketimi veya omega-3 takviyesinin adiponektin düzeylerinde %14-60 oranında bir artış yaratabileceği sonucuna varılmıştır [59]. Sneddon ve diğerleri (2008) 12 hafta süreyle 3 g/gün omega-3 ÇDYA suplementasyonunun genç obezlerde serum adiponektin düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttırdığını tespit etmişlerdir [339]. Başka bir çalışmada da koroner arter hastalarında serum adiponektin seviyelerinin daha düşük olduğu ve EPA alımının serum adiponektin düzeyini arttırabileceği sonucuna varılmıştır [340]. Çizelge 2.5.'de omega-3 ve serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bazı çalışmalar özetlenmektedir.

Çizelge 2.5. Omega-3 ve serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

Yazar ve Kaynak	Sayı	Çalışma Dizaynı	Sonuç
Gomes vd. [60]	20 Tip2 diyabet hastası (8 E, 12 K)	Katılımcıların yarısına 60 gün süreyle 3 g/gün omega-3 suplemantasyonu kalan yarısına ise plasebo uygulanarak serum adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir.	Omaga-3 suplementasyonu alan grubun plasebo grubuna göre serum adiponektin düzeylerinin daha fazla arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).
Gammelmark vd. [341]	50 hafif şişman birey (24 E, 26 K)	6 hafta süreyle katılımcıların rastgele yarısına 2 g/gün balık yağı (1.1 g omega-3) diğer yarısına ise 2g/gün zeytin yağı supplement olarak verilmiş ve serum adiponektin düzeyi değerlendirilmiştir.	Çalışmada günlük 1.1 g omega-3 suplementasyonunun serum adiponektin düzeylerini arttırdığı saptanmıştır ($p<0,05$).
Guebre-Egziabher vd. [342]	17 sağlıklı birey (10 E, 7 K)	10 hafta süreyle katılımcılara omega-3 yağ asidi içeriği yüksek ve omega-3 yağ asidi içeriği düşük diyet modeli uygulanmıştır. Katılımcıların günlük diyetlerinde 20 ml kolza yağı ve haftada 3 kez balık tüketmeleri istenmiştir.	10 haftalık süre sonunda katılımcıların serum adiponektin düzeylerinin çalışma başındaki düzeyden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
Barbosa vd. [343]	80 en az bir KVH risk faktörü bulunan birey (34 E, 46 K)	2 ay süre ile katılımcıların rastgele yarısına 3 g/gün balık yağı, diğer yarısına plasebo verilerek serum adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir.	Çalışma sonunda omega-3 suplementasyonu yapılan bireylerin serum adiponektin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

KVH: kardiyovasküler hastalık; KAH: koroner arter hastalığı; E: Erkek; K: Kadın

Elde edilen veriler, omega-3'ün kardiyovasküler sağlık üzerinde yarattığı olumlu etkinin altında yatan muhtemel mekanizmalardan birinin omega-3'ün serum adiponektin düzeylerinde yarattığı artış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, omega-3 takviyesinin serum adiponektin düzeyi üzerindeki etkileri hâlâ tartışmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yeri ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma 18 Aralık 2020-11 Ekim 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı doktorları tarafından konvansiyonel koroner anjiyografi ile KAH tanısını yeni almış yaşları 35-75 yıl arasında olan 47 hasta birey (çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireyler) ve konvansiyonel koroner anjiyografi ile KAH tanısı almamış 40 birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 87 gönüllü erkek katılımcı üzerinde yürütülmüştür. GPower 3.0.10 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda; %80 güç, %5 hata payı ile toplamda en az 80 örnek sayısı yeterli bulunmuştur.

Kontrol grubu oluşturulurken bireylerin yaş (yıl) ve BKİ (kg/m^2) açısından vaka grubu ile benzer olmalarına dikkat edilmiştir. BKİ <18,5 ve ≥40 kg/m^2 olanlar, açlık kan glikozu ≥ 126 mg/dL olanlar, Tip1 ve Tip 2 diyabet, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, kanser ve nörolojik hastalık tanısı olanlar, son 6 aydır herhangi bir diyet tedavisi uygulayanlar, çalışma öncesinde omega-3 ve/veya vitamin/mineral suplemanı kullananlar, aktif sporcular, düzenli egzersiz yapanlar ve statin grubu ilaç kullananlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Araştırmanın etik kurul izni 26 Kasım 2020 tarih ve 810 karar no ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (EK-1). T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan da 66175679-514.11.01-E.290378 sayılı karar ile gerekli onay alınmıştır (EK-2).

Çalışmaya katılan tüm bireyler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından istenen ilkeler doğrultusunda hazırlanmış kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (EK-3) veya vaka grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formları (EK-4) ile çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü olduklarına dair beyanları alınmıştır.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2021-7067 kodu ile desteklenmiştir.

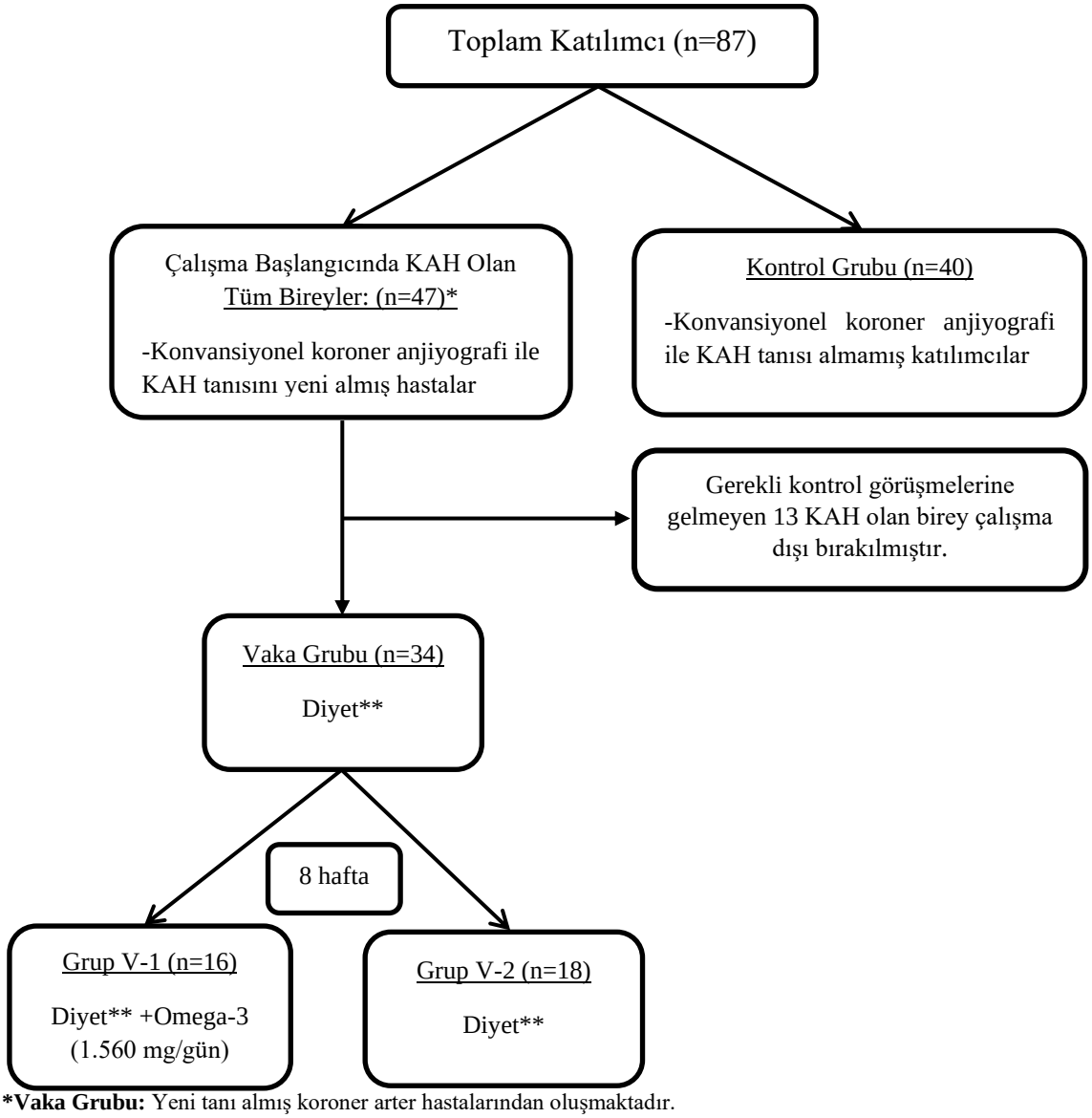
3.2. Çalışmanın Genel Planı

Çalışma, 47 KAH tanısını yeni alan (Çalışma Başlangıcında KAH Olan Tüm Bireyler: n=47) ve 40 KAH olmayan (Kontrol grubu: n=40) katılımcı olmak üzere toplam 87 erkek katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu, vaka grubundaki bireylerin biyokimyasal parametrelerinin, antropometrik ölçümlerinin ve beslenme durumlarının karşılaştırılması amacıyla alınmıştır. Koroner arter hastalığı olan bireyler, omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A başta olmak üzere biyokimyasal parametreler, antropometrik ölçümler ve beslenme durumu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla Grup V-1 ve Grup V-2 olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Grup V-1'e dâhil edilen 19 KAH olan bireye 8 hafta süreyle 1.560 mg/gün omega-3 suplemantasyonunun uygulanması planlanmış ve az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri anlatılmıştır. Grup V-2 ye dâhil edilen 28 KAH olan katılımcıya ise omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri anlatılmıştır.

Çalışmanın verileri anket formu (EK-5) aracılığıyla yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Anket formuyla bireylere ait tanımlayıcı bilgiler, (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, fiziksel aktivite, sigara, alkol ve ilaç kullanma durumları), beslenme alışkanlıkları, besin tüketim sıklıkları ve kafein tüketim sıklıkları sorgulanmıştır. Çalışma başlangıcında bütün bireylerden 3 günlük, KAH olan bireylerden ise çalışma süresince alınan 6 günlük besin tüketim kayıtlarından elde edilen verilerle bireylerin diyetle günlük alınan enerji ve besin ögesi değerleri hesaplanmıştır. Hasta grubundaki bireylere MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi (MacNew anketi) uygulanmıştır. Çalışmadaki bütün katılımcıların antropometrik ölçümleri alınmış, vücut bileşimi analizleri ve kanda bazı parametrelerin analizleri yapılmış, Gensini ve SYNTAX skorları hesaplanmış ve fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi için 'Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) Kısa Formu' kullanılmıştır.

Çalışma süresince gerekli kontrol görüşmelerine gelmeyen Grup V-1'deki 3 katılımcı ve Grup V-2'deki 10 katılımcı çalışma dışı bırakılmıştır. Grup V-1'den 16 katılımcı, Grup V-2'den ise 18 katılımcı olmak üzere toplam 34 birey 8 haftalık çalışma sürecini tamamlamıştır. Kontrol grubundaki katılımcılara ait veriler sadece çalışmanın başlangıcında toplanırken, vaka grubundaki KAH olan katılımcılara ait veriler çalışma başlangıcında, 15

günde bir ve çalışma sonunda toplanmıştır. Çalışma tasarımı Şekil 3.1.'de ve çalışmada toplanan veri ayrıntıları Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.



***Vaka Grubu:** Yeni tanı almış koroner arter hastalarından oluşmaktadır.
****Diyet:** Hastalara az yağlı, az kolesterollü diyet ilkeleri anlatılmıştır.
Not: Çalışmadaki gruplar (Vaka-Kontrol ile Grup V-1- Grup V-2) yaş ve BKİ açısından eşleştirilmiştir.

Şekil 3.1. Çalışma tasarımı

Çizelge 3.1. Çalışma günlerindeki & kontrol görüşmelerindeki işlemlerin tanımlanması

VAKA GRUBU İÇİN;	BAŞLANGIÇ	15 GÜNDE BİR	SON
Biyokimyasal Bulgular			
Açlık kan glikozu Açlık insülin Adiponektin Total kolesterol LDL-K HDL-K Trigliserit CRP Fosfor Kalsiyum hs-TnT Fetuin-A	√		√
KAH şiddeti hesaplama skorları:			
Gensini skoru	√		
SYNTAX skoru	√		
Besin Tüketim Kaydı	3 GÜNLÜK √	24 SAATLİK √	3 GÜNLÜK √
Besin tüketim sıklığı	√		
Kafein tüketim sıklığı	√		
MacNew anketi	√		
Antropometrik Ölçümler	√	√	√
Vücut ağırlığı	√	√	√
Boy uzunluğu	√	√	√
Bel çevresi	√	√	√
Kalça çevresi	√	√	√
Boyun çevresi	√	√	√
Vücut Kompozisyonu Analizi	√	√	√
Fiziksel Aktivite Durumu	√		

*Kontrol grubundaki bireylere ait ilgili ölçüm, skor ve veriler çalışma başlangıcında alınmıştır.

Omega-3 suplemantasyonu

Çalışmada kullanılan omega-3 (Ocean Plus)'ün 1 kapsülü 384 mg EPA, 252 mg DHA ve 144 mg diğer omega-3 yağ asitleri olmak üzere 780 mg omega-3 içermektedir. Grup V-1'deki 16 katılımcının 8 hafta süreyle günde 2 kapsül almaları sağlanarak toplam 1.560 mg/gün omega-3 besin takviyesi uygulanmıştır. Grup V-1'e uygulanan omega-3 suplemantasyonu miktarına AHA önerileri [173] doğrultusunda karar verilmiştir.

Diyet tedavisi

Literatürde var olan öneriler doğrultusunda vaka grubundaki bireylere anlatılan az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri [344-350]:

- Haftada 2 kez yağlı balık tüketilmeli,
- Haftada 2-3 kez kurubaklagil tüketilmeli,
- Tuz tüketimi sınırlandırılmalı (<5g/gün),
- Tam tahıllı ve yüksek posalı besinlerin tüketimi artırılmalı,
    - Kabuğu yenilebilen meyveler kabukları ile birlikte tüketilmeli
    - Beyaz ekmek yerine esmer ekmek tüketimi tercih edilmeli
    - Her öğünde sebze-meyve grubundan yiyeceklere yer verilmeli

Bir günlük menüde/diyette maksimum tüketilmesine izin verilen yiyecekler:

- 600 mL süt veya 450 g yoğurt) (kaymaksız-az yağlı)
- 80 g (az yağlı)
- Haftada 2 gün kırmızı et (günde 60 g), haftada 5 gün beyaz et (günde 150 g)
- 8 tatlı kaşığı silme (36 g) toz şeker veya 4 tatlı kaşığı reçel-bal
- 1,5 yemek kaşığı zeytinyağı ve 1,5 yemek kaşığı ayçiçek, mısırözü, soya yağı).
    - Haftada 3 kez menüye 40 g beyaz peynir veya 30 g değişim et yerine 1 adet haşlanmış yumurta verilebilir.

Yenilmemesi gereken besinler:

- Sakatatlar: karaciğer, beyin, böbrek, dil, dalak, işkembe ve benzeri.
- Yağlı gıdalar: kaymak, krema, mayonez, çikolata, pasta, soslar, tahin helvası, et suyu, tavuk suyu ve benzerleri.
- Yağlı hamur işleri.
- Yağlı etler, yağlı tavuk, sucuk, sosis, salam, pastırma.
- Yağda kızartmalar: et, sebze veya hamur kızartmaları.
- Alkollü içecekler, meşrubatlar (kola, gazoz vb.), hazır meyve suları.
- Tereyağı, margarin, kuyruk yağı, iç yağı.

Vaka grubundaki bireylerin diyete uyumlarının izlenmesi için 8 haftalık çalışma süresince on beş günde bir 24 saatlik hatırlatma yöntemi ile besin tüketim kayıtları alınmış ve katılımcıların az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerine uyumları sorgulanmıştır.

3.2.1. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi analizi

Bireylerin vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), boyun çevresi (cm) ölçümleri alınmış ve vücut analizinden vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kütlesi (kg) ve vücut su oranı (%) tespit edilmiştir.

Boy uzunluğu ölçümü, bireyler dik pozisyondayken baş Frankfort düzleminde, ayaklar topuklardan bitişik, sırt, kalça ve topuklar duvara değecek şekilde, derin bir nefes aldırılarak stadiometre kullanılarak gerçekleştirilmiştir [351].

Bireylerin vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, yağsız vücut kütlesi ve vücut su oranı analizleri Tanita BC 601 marka biyoelektrik impedans cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, son yirmi dört saat içerisinde ağır fiziksel aktivite yapmamaları, en az 4 saatlik açlık durumunda olmaları, fazla miktarda sıvı tüketmemeleri, ölçüm sırasında tenlerine temas eden herhangi bir metal eşya bulundurmamaları konularında bilgilendirilmişlerdir [351].

Bireylerin beden kütle indeksi (BKİ) hesaplanırken "vücut ağırlığı/boy uzunluğu^2 (kg/m^2)" denklemi kullanılmıştır. Hesaplanan BKİ, WHO sınıflaması dikkate alınarak katılımcılar için <18,5 kg/m^2 zayıf, 18,5-24,9 kg/m^2 arası normal ağırlık, 25,0-29,9 kg/m^2 arası hafif şişman, 30,0-34,9 kg/m^2 arası I. derece obez, 35,0-39,9 kg/m^2 arası II. derece obez ve >40,0 kg/m^2 ise III. derece obez olarak sınıflandırılmıştır [352].

Bel çevresi, en alt kaburga kemiği ile kristailiak arasında geçen noktadan esnemeyen mezür ile alınmıştır. Kalça çevresi ayakta duran bireyin yan tarafında durularak kalçanın en geniş bölgesinden ölçülmüştür [351].

Bel çevresi ölçümleri WHO'nun sınıflamasına göre kronik hastalık riski taşıması bakımından; erkek bireyler için <94 cm ise normal, 94-102 cm arası ise riskli, >102 cm ise yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır [352].

Bireylerden alınan bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) ölçümlerinden hesaplanan bel/kalça oranı ≥0,90 ise kronik hastalıklar açısından riskli olarak kabul edilmiştir [352].

Bel çevresi (cm) ve boy uzunluğu (cm) ölçümlerinden hesaplanan bel/boy oranı <0,5 ise hastalık riski düşük, ≥0,5 ise hastalık riski yüksek olarak sınıflandırılmıştır [353, 354].

Boyun çevresi ölçümü, katılımcıların başı dik pozisyondayken krikotiroid membranın superior kenarı hizasından esnemeyen mezur ile alınmıştır [355]. Kardiyovasküler hastalıklar için ise boyun çevresinin erkeklerde ≥40 cm'nin üzerinde olması riskli olarak sınıflandırılmaktadır [356].

3.2.2. Besin tüketim kayıtları

Katılımcıların diyetle aldıkları günlük enerji ve besin ögelerinin belirlenmesi amacıyla çalışma başlangıcında çalışmaya katılan bütün bireylerden üç günlük besin tüketim kaydı, KAH olan bireylerden ise 8 haftalık çalışma süresince 15 günde bir 24 saatlik hatırlatma yöntemi ile birer günlük ve çalışma sonunda üç günlük (bir günü hafta sonuna gelecek şekilde ardışık günler) olmak üzere toplam 6 günlük besin tüketim kaydı araştırmacı tarafından alınmıştır. Çalışmada katılımcıların diyetle aldıkları günlük enerji ve besin ögelerinin değerlendirilmesinde "Çalışma Öncesi" ifadesi çalışma başlangıcında alınan 3 günlük besin tüketim kaydını, "Çalışma Sürecinde" KAH olan bireylerden çalışma süresince alınan 6 günlük besin tüketim kaydınının ortalama değerlerini ifade etmektedir. Kayıtlarda "Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu" [357] ve yemeklerin porsiyonlarına giren miktarlarının belirlenmesinde "Kurumlar için Standart Yemek Tarifleri" kaynaklarından yararlanılmıştır [358]. Tüketilen besinlerin enerji ve besin ögeleri içerikleri "Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis)" programı kullanılarak hesaplanmıştır. Katılımcıların besin tüketim kayıtlarından hesaplanan enerji ve besin ögesi miktarları "Diyetle Referans Alım Düzeyi (Dietary Reference Intake: DRI)" ile karşılaştırılmış, karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır [359].

3.2.3. Besin tüketim sıklığı ve kafein tüketim sıklığı

Besin tüketim sıklığı, KAH gelişiminde etkileri olabileceği düşünülen besinlerin ve içeceklerin ayrıntılı olarak sorgulanması amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Bu ankette (toplam 84 madde) süt, süt ürünleri, et ve et ürünleri, meyveler, sebzeler, yağlı

tohumlar, tahıllar, kurubaklagiller, ekmekler, pasta, tatlı ve şekerler, yağlar, içecekler ve alkollü içecekler ana başlıkları altında bazı besinlerin “Her gün”, “Haftada 3-5”, “Haftada 1-2”, “15 günde 1”, “Ayda 1” ve “Hiç” seçeneklerinden uygun olan sorulmuş, tüketim miktarları kayıt altına alınmıştır (EK-5).

Kafein tüketim sıklığı ise kafein alımını etkilediği varsayılan çikolata ve içeceklerin tüketiminin ayrıntılı olarak sorgulanması amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuştur. Bu ankette (toplam 22 madde) enerji içecekleri, alkolsüz içecekler, kahveler, çaylar ve çikolatalar ana başlıkları altında bazı içecek ve besinlerin “Her gün”, “Haftada 3-5”, “Haftada 1-2”, “15 günde 1”, “Ayda 1” ve “Hiç” seçeneklerinden uygun olan sorulmuş, tüketim miktarları kayıt altına alınmıştır (EK-5). Kafein tüketim sıklığında sorgulanan maddelerin kafein içerikleri toplanarak kafein alım miktarları belirlenmiştir [360].

Besin tüketim sıklıklarında ilgili besin “Haftada 3-5” gün tüketilmiş ise tüketim miktarı 4 ile çarpılarak 7’ye bölünmüş, “Haftada 1-2” gün tüketilmiş ise tüketim miktarı 1,5 ile çarpılarak 7’ye bölünmüş; “15 günde 1” tüketilimiş ise tüketim miktarı 15’e, “Ayda 1” tüketilmiş ise tüketim miktarı 30’a bölünerek günlük tüketim miktarı hesaplanmıştır.

3.2.4. MacNew kalp hastalığı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketi

MacNew anketi, kalp hastalarına özgü bir yaşam kalitesi anketi olup Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik 2008 yılında Daşkapan ve diğerleri tarafından yapılmıştır [361]. Toplam 27 maddeden oluşan MacNew anketinin her bir maddesi 7’li Likert tipi cevap içermektedir [362]. Anketten alınan yüksek puanlar daha iyi bir yaşam kalitesinin varlığına işaret etmektedir [363, 364]. Bütün skorlanmış maddelerin ortalaması alınarak anketin genel skoru hesaplanır [365].

3.2.5. Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi

Hastaların koroner anjiyografileri femoral veya radial arter yoluyla Judkins tekniği kullanılarak 2 farklı cihazda (Toshiba Infinixmedical systems, GE IGS Innova 520) yapılmıştır. Anjiyografi görüntüleri daha sonra 2 farklı kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir.

Gensini tarafından geliştirilen ve koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemede kullanılan Gensini skoru koroner arterlerdeki ateroskleroz yaygınlığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemine göre; darlık derecesi %25 ve altı, %26-50 arası, %51- 75 arası, %76-90 arası, %91-99 arası ve %100 yani tam tıkalı lezyonlar olmak üzere sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16, 32 puanlar verilerek değerlendirilmiştir. Sonrasında bu puanlar ana koroner arterler ve segmentler için belirlenen katsayılar olan sol ana koroner lezyonu için 5; proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2,5; orta sol inen arter için 1,5; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0.5 ile çarpılmıştır. Son olarak elde edilen sonuçlar toplanarak her bir birey için Gensini Skoru elde edilmiştir [366].

Bireylerin, anjiyografik görüntüleme sonrası SYNTAX I ve Gensini skorları hesaplanmıştır. Anjiyografik görüntüler değerlendirilirken hastaların darlık yüzdeleri anjiyografi cihazına bütünleşik olan stenoz yüzde belirleyici program tarafından ölçülmüştür. SYNTAX skoru hesaplamasında, 1,5mm' den büyük damarlarda % 50' den fazla daralmaya sebep olan koroner arter darlıkları puanlamaya dâhil edilmiştir. Her lezyon için hesaplama yapılarak toplam SYNTAX skoru elde edilmiştir [367]. Her lezyonun morfolojik özellikleri incelenerek, tayin edilen bir katsayı ile lezyon puanlarını ayrı ayrı hesaplayan bir yazılım tarafından SYNTAX skoru hesaplanmıştır (SYNTAX score calculator v2.02, www.syntaxscore.com). SYNTAX I skorlama sistemine göre toplam skoru 22 ve altı olan hastalar düşük, 23 dâhil 32' ye kadar olanlar orta, 33 ve üstü skora sahip olanlar yüksek SYNTAX skoru olarak tanımlanmıştır. Gensini skoru ise, lezyonların darlık yüzdeleri ayrı ayrı belirlenerek, lezyon lokalizasyonuna göre belirlenmiş bir katsayı ile çarpılarak çıkan sonuçların toplanması ile oluşturulmuştur.

3.2.6. Biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametrelerin analizi için kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrası hemşire tarafından alınmıştır. Kontrol grubundaki katılımcılardan çalışma başlangıcında, vaka grubundaki katılımcılardan ise çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda olacak şekilde alınan kan örneklerinde total kolesterol (mg/dL), LDL-K (mg/dL), HDL-K (mg/dL), trigliserit (mg/dL), CRP (mg/L), açlık kan glikozu (mg/dL), açlık insülini (µIU/mL), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL) ve yüksek duyarlıklı troponin T (hs-TnT) (ng/mL) konsantrasyonlarının analizi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama

Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarlarında, adiponektin (µg/mL) ve fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonlarının analizleri ise Teknogen Biyomühendislik ve Teknolojik Sistemler A.Ş'nin laboratuvarlarında yapılmış ve referans aralıklarına (EK-6) göre değerlendirilmiştir.

İnsülin direnci varlığının değerlendirilmesi amaçlı bireylerin HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) değeri HOMA-IR=Açlık Glikoz (mg/dL) X Açlık İnsülin (uIU/mL) /405 formülü ile hesaplanmış ve HOMA-IR skoru ≥2,7 ise insülin direncinin olduğu kabul edilmiştir [368].

Adiponektin ve fetuin-A düzeylerinin analizleri için sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30-45 dakika tüp dik bir şekilde olacak şekilde oda sıcaklığında bekletilmiştir. Bu kan örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarında 3000 devirde 15 dk santrifüj edildikten sonra serumlar 1,5 ml'lik ependorf tüplere alınarak analiz edilene kadar -80 °C 'de muhafaza edilmiştir. Fetuin-A ve adiponektin için analiz yöntemleri EK-7'de verilmiştir.

3.2.7. Fiziksel aktivite kaydı

Fiziksel aktivite durumları "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) Kısa Formu" ile tespit edilen katılımcıların fiziksel aktivite çeşitlerine göre haftalık aktivite zamanı sorgulanmıştır. Bu anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sağlam ve diğerleri (2010) tarafından yapılmıştır [369]. Formda saptanan bilgiler "IPAQ Değerlendirme Kılavuzu" kullanılarak değerlendirilmiştir. Mevcut kılavuza göre bireyler "Hareketsiz veya düşük hareketli, orta derece hareketli veya çok hareketli" olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır [370].

3.2.8. İstatistiksel analiz

Katılımcı verileri için sayı (S), yüzde değerleri (%) hesaplanmış ve kategorik değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Ki-kare testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normallik varsayımları "Kolmogorov-Smirnov" testi vasıtasıyla incelenmiştir. Nicel verilerin ortalama ($\overline{X}$) ve standart sapma (SS) değerleri verilerek gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Indepedent Sample-t" testi, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "ANOVA" testi, iki bağımlı grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında ise "Paired

Sample-t" testi; normal dağılıma sahip olmayan verilerde ise iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" testi, iki bağımlı grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında ise "Wilcoxon t" testi ve üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olan iki ölçüm değerinin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson", en az bir ölçüm değerinin normal dağılıma sahip olmaması durumunda "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyleri %99 ve/veya %95 güven aralığında verilmiştir. Çalışma verilerinin analizi için SPSS (IBM SPSS Statistics 21) paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Koroner arter hastalarında serum fetuin-A düzeylerini ve omega-3 besin takviyesinin analiz edilen biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı yürütülen bu çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir.

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmadaki katılımcıların genel özelliklerinin dağılımı Çizelge 4.1'de verilmiştir. Vaka grubunda 35-45, 45-55, 55-65 ve 65-75 yaş (yıl) arasındaki bireylerin oranları sırasıyla %35,3, %44,1, %14,7 ve %5,9'dur. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %42,5, %35,0, %12,5 ve %10,0'dır. Bireylerin yaş ortalaması: vaka grubunda 57,44±7,89 yıl, kontrol grubunda ise 54,95±7,69 yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından herhangi bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Evli bireyler vaka grubunda %88,2 iken, kontrol grubunda %95,0'dır. Eğitim durumu değerlendirildiğinde, vaka grubundakilerin %38,2'si lise öncesi, %17,6'sı lise ve %44,2'si üniversite ve üzeri mezunu iken, kontrol grubunda sırasıyla %55,0, %37,5 ve %17,5'dir ($p>0,05$).

Vaka grubundaki katılımcıların sigara içme sıklığı %44,1, kontrol grubunda ise %35,0'dir. Vaka grubundaki bireylerin %14,7'si sigara içim miktarını 10-19 adet/gün, %85,3'ü ise ≥20 adet/gün olarak belirtmiştir. Bu oranlar sırasıyla kontrol grubunda %2,5 ve %97,5'dir. Katılımcıların sigara içimi ortalamaları: vaka grubunda 20,33±12,31 adet/gün, kontrol grubunda ise 22,50±7,01 adet/gündür. Vaka grubundaki katılımcıların %88,2'si, kontrol grubundaki bireylerin ise %85,0'ı alkol kullanmamaktadır ($p>0,05$).

Bireylerin hastalık durumu ile medeni durum, eğitim durumu, sigara içme durumu, içilen sigara miktarı ve alkol kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.1. Bireylerin genel özelliklerinin dağılımı

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)			
Tanımlayıcı bilgiler	S	%	S	%	χ^2	p
Yaş (yıl)						
35-44	1	2,9	3	7,5		
45-54	13	38,2	15	37,5	1,051	0,789
55-64	13	38,2	16	40,0		
65-75	7	20,7	6	15,0		
Ortalama yaş (yıl) ($\overline{X}$±SS)	57,44±7,89		54,95±7,69		p=0,174	
Medeni durum						
Evli	30	88,2	38	95,0	1,129	0,288
Bekar	4	11,8	2	5,0		
Eğitim durumu						
İlkokul	8	23,5	16	40,0		
Ortaokul	5	14,7	6	15,0		
Lise	6	17,6	11	27,5		
Üniversite	13	38,3	6	15,0		
Lisansüstü	2	5,9	1	2,5		
Alkol kullanma durumu						
Kullanıyor	4	11,8	6	15,0	0,165	0,685
Kullanmıyor	30	88,2	34	85,0		
Sigara içme durumu						
İçiyor	15	44,1	14	35,0	0,641	0,423
İçmiyor	19	55,9	26	65,0		
İçilen sigara miktarı						
10-19 adet/gün	5	33,3	1	7,1	3,027	0,082
≥20 adet/gün	10	66,7	13	92,9		
Ortalama sigara içimi adet/gün ($\overline{X}$±SS)	20,33±12,31		22,50±7,01		p=0,569	

Ki-kare ve “Independent Sample-t” testi

4.2. Bireylerin Hastalık Bilgileri

Bireylerin hastalık durumu ile ilgili bilgilerinin dağılımı Çizelge 4.2’de verilmiştir. Bireylerin ailelerinde KAH hikayesi olma durumu vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Vaka grubundaki katılımcıların %67,6’sı, kontrol grubundakilerin ise %30’u ailelerinde KAH hikayesi olduğunu beyan etmişlerdir. Vaka grubundaki bireylerde ailede KAH olanların yakınlık derecesi açısından %50 oranıyla en fazla baba olduğu görülürken, kontrol grubunda ise dağılımın kendi içerisinde aynı oranlardadır ($p>0,05$).

Vaka grubundaki katılımcıların %35,3'ünde, kontrol grubundakilerin ise %45,0'ında sistemik başka bir hastalık tanısı vardır. Vaka ve kontrol grubunda %83,3 oranıyla hipertansiyon, var olan sistemik hastalığın türü içerisinde en yüksek orana sahiptir. Düzenli ilaç kullananların ise vaka grubunda: %35,3, kontrol grubunda: %35,0 olduğu saptanmıştır. Hem vaka hem de kontrol grubunda anti-hipertansif ilaç kullanımı ilaç kullanım nedenleri içerisinde en yüksek oranlara sahiptir (sırasıyla %83,4 ve %86,6) (p>0,05).

Bireylerin hastalık durumu ile ailedeki KAH olanların yakınlık derecesi, sistemik başka bir hastalık durumu, var olan sistemik hastalığın türü, düzenli ilaç kullanım durumu ve ilaç kullanım nedeni arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir (p>0,05).

Çizelge 4.2. Bireylerin hastalık bilgilerinin dağılımı

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)			
	S	%	S	%	χ^2	p
Ailede KAH hikayesi durumu						
Var	23	67,6	12	30,0	10,450	**0,002***
Yok	11	32,4	28	70,0		
**Ailede KAH olanların yakınlık derecesi						
Anne	10	33,3	6	33,33	0,135	0,736
Baba	15	50,0	6	33,33	0,761	0,477
Kardeş	5	16,7	6	33,33	2,922	0,130
Sistemik başka bir hastalık durumu						
Var	12	35,3	18	45,0	0,718	0,397
Yok	22	64,7	22	55,0		
Var olan sistemik hastalığın türü						
Hipertansiyon	10	83,4	15	83,2		
KOAH	1	8,3	1	5,6		
Prostat	1	8,3	-	-	1,431	0,489
Astım	-	-	1	5,6		
Hemoroid	-	-	1	5,6		
Düzenli ilaç kullanma durumu						
Kullanıyor	12	35,3	14	35,0	0,001	0,979
Kullanmıyor	22	64,7	26	65,0		
**Kullanılan ilaçlar						
Anti-hipertansif ilaçlar	10	83,4	13	86,6		
KOAH ilaçları	1	8,3	1	6,7	2,084	0,555
Vazokonstrüktör (daflon)	-	-	1	6,7		
Prostat ilaçları	1	8,3	-	-		

*p<0,05, Ki-kare testi. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
**Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

4.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Araştırmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları Çizelge 4.3'de verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin %47,1'i, kontrol grubundakilerin ise %52,5'i üç ana öğün yapmaktadır. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin sırasıyla %52,9 ve %47,5'i 2 ana öğün yaptığını bildirmiştir ($p>0,05$).

Vaka grubundaki bireylerin %52,9'u, kontrol grubundaki bireylerin ise %47,5'i öğün atladığını beyan etmişlerdir. Atlanan öğünün ise vaka grubunda %94,4, kontrol grubunda ise %94,7 oranıyla öğle öğünü olduğu bildirilmiştir. Bireylerin hastalık durumu ile ana öğün sayısı, ara öğün sayısı, öğün atlama durumu, atlanan ana öğün ve öğün atlama nedeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Vaka grubundaki bireylerin %5,9'u, kontrol grubundakilerin ise %10,0'u yemeklerini tuzlu tükettiklerini bildirmiştir. Vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların büyük çoğunluğu (sırasıyla %67,7; %47,5) yemeklerini normal tuz içeriği ile tükettiklerini beyan etmiştir. Vaka grubundaki bireylerin az tuzlu veya tuzsuz yemek tüketme alışkanlıkları sırasıyla %17,6 ve %8,8; kontrol grubundaki bireylerin ise sırasıyla %17,5 ve %25,0'dır. Hem vaka hem de kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğunun yemeklerin tadına bakmadan tuz atma alışkanlığının olmadığı (sırasıyla %76,5; %80,0) saptanmıştır ($p>0,05$).

Bireylerin günlük su alım miktarına göre dağılımına bakıldığında, vaka grubundaki bireyler %32,4 oranıyla en çok 500-100 mL/gün arasında su tükettiklerini; kontrol grubundaki bireylerin ise %25'er oranıyla en çok 500-100 mL/gün ve 2000-2500 mL/gün arasında su tükettiklerini beyan etmişlerdir. Bireylerin günlük toplam sıvı alım miktarlarının dağılımına bakıldığında ise ≥3000 mL/gün sıvı tüketenler vaka ve kontrol grubunda sırasıyla %23,5 ve %40,0'dır ($p>0,05$).

Vaka grubundaki katılımcıların günlük su alım ortalamaları 1458,82±654,18 mL, toplam sıvı alım ortalamaları ise 2491,18±804,67 mL olarak saptanmışken, bu değerler kontrol grubunda sırasıyla 1800,00±778,23 mL ve 2936,50±859,97 mL'dir. Kontrol grubundaki bireylerin günlük su ve toplam sıvı alım ortalamalarının vaka grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$).

Bireylerin hastalık durumu ile yemeklerin tadına bakmadan tuz atma alışkanlığı durumu, günlük su alım miktarı dağılımları ve günlük toplam sıvı alım miktarı dağılımları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.3. Bireylerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)			
	S	%	S	%	χ^2	p
Ana öğün sayısı						
2	18	52,9	19	47,5	0,218	0,641
3	16	47,1	21	52,5		
Ara öğün sayısı						
1	24	70,6	35	87,5		
2	8	23,5	5	12,5	4,285	0,117
3	2	5,9	-	-		
Öğün atlama durumu						
Atlıyor	18	52,9	20	50,0	0,218	0,641
Atlamıyor	16	47,1	20	50,0		
Atlanan ana öğün						
Sabah	1	5,6	1	5		
Öğle	17	94,4	19	95	0,006	0,939
Akşam	-	-	-	-		
Öğün atlama nedeni						
Alışkanlıklarına uymaması	17	94,4	15	75,0		
Zamanının olmaması	-	-	2	10,0	3,362	0,339
Öğünün fazla geleceği düşüncesi	-	-	1	5,0		
Canının istenmemesi	1	5,6	2	10,0		
Yemeklerin tuz içeriği						
Tuzsuz	3	8,8	10	25,0		
Az Tuzlu	6	17,6	7	17,5	4,436	0,218
Normal	23	67,7	19	47,5		
Tuzlu	2	5,9	4	10,0		
Yemeklerin tadına bakmadan tuz atma alışkanlığı						
Var	8	23,5	8	20,0	0,135	0,713
Yok	26	76,5	32	80,0		
Günlük su alım miktarı (mL)						
0-500	2	5,9	1	2,5		
500-1000	11	32,4	10	25,0		
1000-1500	8	23,5	7	17,5	7,365	0,195
1500-2000	10	29,4	8	20,0		
2000-2500	2	5,9	10	25,0		
≥2500	1	2,9	4	10,0		
Günlük su alımı ($\bar{X}$±SS)	1458,82±654,18		1800,00±778,23		**p=0,047***	
Günlük toplam sıvı alım miktarı (mL)						
1000-1500	5	14,7	4	10,0		
1500-2000	9	26,5	4	10,0		
2000-2500	9	26,5	8	20,0	6,589	0,159
2500-3000	3	8,8	8	20,0		
≥3000	8	23,5	16	40,0		
Günlük toplam sıvı alımı ($\bar{X}$±SS)	2491,18±804,67		2936,50±859,97		**p=0,025***	

*p<0,05, Ki-kare testi

4.4. Bireylerin Beden Kütle İndeksi, Antropometrik Ölçüm ve Bazı Vücut Bileşimi Analizleri

4.4.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizleri

Bireylerin çalışma başlangıcındaki BKİ, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Çalışma başlangıcındaki BKİ ortalaması: vaka grubunda 28,32±3,97 kg/m^2, kontrol grubunda ise 28,36±4,29 kg/m^2'dir. Çalışma başlangıcında vaka grubu ile kontrol grubu arasında BKİ (kg/m^2) eşitlendiği için anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$). Vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), bel/kalça oranı, bel/boy oranı, boyun çevresi (cm), vücut yağ oranı (%), vücut kas kütlesi (kg) ve vücut su miktarı (%) değerlendirildiğinde de vaka ve kontrol grupları arasında herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Bireylerin çalışma başlangıcındaki BKİ (kg/m^2), bel çevresi, boyun çevresi, bel/kalça ve bel/boy oranı sınıflamalarına göre dağılımları Çizelge 4.5'de gösterilmiştir. Vaka grubundaki katılımcıların %47,1'i hafif şişman, %23,5'i I. derece obez ve %8,8'i II. derece obez; kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %52,5, %25,0 ve %7,5'dir. Bel çevresi >102 cm olanların oranı vaka ve kontrol grubunda sırasıyla %58,8 ve %62,5'dir. Bel/kalça oranı ≥0,90 olanların ve boyun çevresi ≥40 cm olanların oranları ise sırasıyla vaka grubunda %94,1 ve %79,4; kontrol grubunda ise %97,5 ve %80,0'dır. BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve boyun çevresi sınıflamalarına göre dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.4. Bireylerin çalışma başındaki antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi parametreleri

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
Ölçümler	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Vücut ağırlığı (kg)	84,58±14,39	60,60-120,00	84,72±16,37	55,40-126,20	0,968
Boy uzunluğu (cm)	172,59±6,62	158,00-188,00	172,10±6,13	163,00-188,00	0,745
BKİ (kg/m^2)	28,32±3,97	22,50-38,10	28,36±4,29	18,70-38,50	0,968
Bel çevresi (cm)	106,37±11,23	87,00-136,00	106,28±13,19	73,00-134,00	0,974
Kalça çevresi (cm)	108,35±8,82	94,00-136,00	107,26±9,34	87,00-129,00	0,608
Bel/kalça	0,98±0,05	0,89-1,14	0,99±0,06	0,84-1,15	0,731
Bel/boy	0,61±0,06	0,51-0,73	0,61±0,07	0,42-0,75	0,795
Boyun çevresi (cm)	41,79±3,27	37,00-49,00	42,45±3,97	34,00-53,00	0,380
Vücut yağ oranı (%)	24,99±4,84	12,20-35,40	23,93±6,52	8,20-36,60	0,434
Vücut kas kütlesi (kg)	61,14±8,94	44,80-83,90	61,09±8,18	48,90-77,30	0,980
Vücut su miktarı (%)	53,86±3,77	46,10-63,40	54,75±4,73	46,80-67,30	0,377

Independent Sample-t ve Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.5. Bireylerin çalışma başında bazı antropometrik ölçümlerinin dağılımı

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)			
	S	%	S	%	χ^2	p
BKİ sınıflaması						
Normal	7	20,6	6	15,0	0,492	0,921
Hafif Şişman	16	47,1	21	52,5		
I. Derece Obez	8	23,5	10	25,0		
II. Derece Obez	3	8,8	3	7,5		
Bel çevresi (cm)						
<94	3	8,8	4	10,0	0,213	0,899
94-102	11	32,4	11	27,5		
>102	20	58,8	25	62,5		
Bel/kalça						
<0,90	2	5,9	1	2,5	0,541	0,462
≥0,90	32	94,1	39	97,5		
Bel/boy						
<0,5	-	-	1	2,5	0,862	0,353
≥0,5	34	100,0	39	97,5		
Boyun çevresi (cm)						
<40	7	20,6	8	20,0	0,004	0,950
≥40	27	79,4	32	80,0		

Ki-kare testi uygulanmıştır.

4.4.2. Çalışma süresince vaka grubunun beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizleri

Vaka grubundaki bireylerin çalışma başında ve sonunda bazı antropometrik ölçüm, BKİ (kg/m^2) ve vücut bileşimi analizleri Çizelge 4.6'da gösterilmiştir. Çalışma başlangıcındaki vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), bel ve kalça çevresi (cm), bel/kalça oranı, bel/boy oranı, boyun çevresi (cm), vücut yağ oranı (%), vücut kas kütlesi (kg) ve vücut su miktarı (%) değerlendirildiğinde; Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışma başlangıcında Grup V-1 ve Grup V-2'de BKİ ortalamaları sırasıyla 29,07±4,06 kg/m^2 ve 27,64±3,87 kg/m^2'dir ($p>0,05$).

Grup V-1'de bireylerin çalışma sonundaki kalça çevresi başlangıçtaki değerden daha yüksek bulunmuşken, bel/kalça oranı ve boyun çevresi ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Antropometrik ölçüm, BKİ (kg/m^2) ile bazı vücut bileşimi analizleri değişimlerine göre Grup V-2'deki bireyler incelendiğinde, başlangıçtaki ve sondaki değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma başlangıcındaki antropometrik ölçüm, BKİ (kg/m^2) ile bazı vücut bileşimi analizlerinin çalışma sonundaki değerlerden farkı incelendiğinde ise Grup V-1'deki bel/kalça oranı değişikliğinin Grup V-2'deki değişiklikten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 4.6).

Vaka grubundaki katılımcıların çalışma başında ve sonunda BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve boyun çevresi (cm) sınıflamalarına göre dağılımları Çizelge 4.7'de gösterilmiştir. Çalışma başlangıcında Grup V-1 ve Grup V-2 arasında belirtilen sınıflamaların dağılımlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup V-1'deki bireyler incelendiğinde; çalışma başında bireylerin %50'si hafif şişman ve %25,0'ı I. derece obezken, çalışma sonunda bu değerler sırası ile %56,3 ve %18,7'dir. Grup V-1'deki bireylerin çalışma başlangıcında ve çalışma sonundaki BKİ (kg/m^2) sınıflamalarına göre dağılımları anlamlı düzeyde farklı bulunmuşken ($p<0,05$), bel çevresi (cm), bel/kalça, bel/boy ve boyun çevresi (cm) sınıflamalarının dağılımları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Grup V-2'deki bireyler incelendiğinde ise çalışma başında bireylerin %44,4'ü hafif şişman, %22,2'si I. derece obez ve %5,6'sı II. derece obez iken bu değerler çalışma sonunda sırasıyla %50,0, %16,7 ve %11,1'dir. Çalışma başlangıcında Grup V-2'deki bireylerin bel çevresi >102 cm olanların oranı %50, bel/kalça ≥0,90 olanların oranı

%88,9 ve boyun çevresi ≥40 olanların oranı %77,8 iken, bu değerler çalışma sonunda sırasıyla; %55,6, %94,4 ve %66,7'dir. Grup V-2'deki bireylerin çalışma başlangıcında ve çalışma sonundaki BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), bel/kalça oranı ve boyun çevresi (cm) sınıflamalarının dağılımları anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çalışma sonunda Grup V-1 ve Grup V-2 arasında ise belirtilen sınıflamaların dağılımlarına göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup V-1'deki bireylerin çalışma başında ve on beş günde bir alınan bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimi parametrelerinin değişimleri Çizelge 4.8'de gösterilmiştir. Grup V-1'deki bireylerin 15. gündeki vücut ağırlığı ve BKİ (kg/m^2) ortalamalarının çalışma başındaki, 45. gündeki ve çalışma sonundaki ortalamalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Grup V-1'deki bireylerin çalışma başlangıcındaki kalça çevresi (cm) ölçümleri ortalaması on beş günde bir yapılan bütün ölçümlerdeki ve çalışma sonundaki kalça çevresi (cm) ortalamalarına göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Grup V-1'deki bireylerin çalışma başındaki bel/kalça oranı ortalamaları ise otuzuncu, kırk beşinci günlerdeki ve çalışma sonundaki bel/kalça oranı ortalamalarına göre daha yüksektir ($p<0,001$). Boyun çevresi (cm) ortalaması için ise Grup V-1'deki bireylerin çalışma başlangıcındaki ve 15. gündeki ortalamalarının 30 ve 45. günlerdeki ve çalışma sonundaki ortalamalarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Grup V-2'deki bireylerin çalışma başında ve on beş günde bir alınan bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimi parametreleri incelendiğinde ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.9).

Çizelge 4.6. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başında ve sonundaki antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi analizleri değişimlerinin değerlendirilmesi

Ölçümler	Grup V-1 Başlangıç (n:16)		Grup V-1 Son (n:16)			Grup V-2 Başlangıç (n:18)		Grup V-2 Son (n:18)			Grup V1-V2 Başlangıç	Grup V1-V2 Son	Grup V1-V2 Fark
	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p	p	p	p
Vücut ağırlığı (kg)	88,28±11,83	71,80-114,00	87,88±11,97	72,90-113,50	0,378	81,29±15,95	60,60-120,00	81,61±16,51	63,20-125,30	0,446	0,161	0,219	0,240
BKİ (kg/m^2)	29,07±4,06	23,70-38,10	28,88±3,94	24,06-37,96	0,189	27,64±3,87	22,50-35,55	27,74±4,00	22,20-36,20	0,486	0,302	0,410	0,144
Bel çevresi (cm)	108,19±9,97	93,00-126,00	107,31±9,62	89,00-124,00	0,348	104,75±12,30	87,00-136,00	105,56±12,22	91,00-141,00	0,289	0,381	0,647	0,155
Kalça çevresi (cm)	109,13±6,90	98,00-122,00	111,25±7,20	101,00-125,00	**0,008***	107,67±10,40	94,00-136,00	108,28±11,10	93,00-142,00	0,434	0,638	0,368	0,156
Bel/kalça	0,99±0,06	0,93-1,14	0,96±0,06	0,85-1,09	**0,005***	0,98±0,05	0,89-1,05	0,97±0,05	0,87-1,05	0,403	0,496	0,599	**0,042***
Bel/boy	0,62±0,06	0,55-0,73	0,61±0,05	0,53-0,72	0,337	0,61±0,05	0,51-0,73	0,61±0,05	0,54-0,76	0,111	0,657	0,996	0,185
Boyun çevresi (cm)	42,44±3,61	37,00-49,00	41,84±3,34	37,00-48,00	**0,037***	41,22±2,92	38,00-47,00	41,03±2,84	38,00-47,00	0,233	0,287	0,447	0,186
Vücut yağ oranı (%)	25,67±5,23	15,90-35,40	25,63±3,82	18,50-32,90	0,959	24,39±4,54	12,20-31,80	24,78±5,09	13,50-34,80	0,613	0,452	0,593	0,703
Vücut kas kütlesi (kg)	62,14±8,35	51,70-83,90	61,25±7,71	51,20-77,00	0,327	60,26±9,58	44,80-80,00	58,40±9,92	44,50-86,90	0,252	0,548	0,361	0,606
Vücut su miktarı (%)	53,33±4,15	46,10-60,40	53,3±2,85	46,50-58,20	0,966	54,32±3,46	48,90-63,40	55,51±5,77	46,20-71,60	0,347	0,463	0,237	0,438

*p<0,05, Independent Sample-t, Paired Sample-t, Wilcoxon t ve Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.7. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başında ve sonundaki bazı antropometrik ölçümlerinin dağılımı

	Grup V-1 Başlangıç (n:16)		Grup V-1 Son (n:16)				Grup V-2 Başlangıç (n:18)		Grup V-2 Son (n:18)				Grup V1-V2 Başlangıç	Grup V1-V2 Son
	S	%	S	%	χ^2	p	S	%	S	%	χ^2	p	p	p
BKİ sınıflaması														
Normal	2	12,5	2	12,5			5	27,8	4	22,2				
Hafif Şişman	8	50,0	9	56,3	34,667	**0,000***	8	44,4	9	50,00	27,378	**0,000***	0,464	0,414
I. Derece Obez	4	25,0	3	18,7			4	22,2	3	16,7				
II. Derece Obez	2	12,5	2	12,5			1	5,6	2	11,1				
Bel çevresi (cm)														
<94	1	6,2	1	6,2	--	--	2	11,1	1	5,5	19,184	**0,001***	0,055	0,561
94-102	4	25,0	4	25,0			7	38,9	7	38,9				
>102	11	68,8	11	68,8			9	50,0	10	55,6				
Bel/kalça														
<0,90	-	-	2	12,5	--	--	2	11,1	1	5,6	7,467	**0,006***	--	--
≥0,90	16	100	14	87,5			16	88,9	17	94,4				
Bel/boy														
≥0,5	16	100	16	100	--	--	18	100,0	18	100,0	--	--	--	--
Boyun çevresi (cm)														
<40	3	18,7	3	18,7	1,391	0,238	4	22,2	6	33,3	8,889	**0,003***	0,267	0,869
≥40	13	81,3	13	81,3			14	77,8	12	66,7				

*p<0,05, Ki-kare testi

(--) Gruplardaki katılımcı sayısının azlığından değerlendirilmemiştir.

Çizelge 4.8. Grup V-1'deki bireylerin çalışma süresince antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi parametrelerinin değişimi

	Başlangıç (n:16)		15. Gün (n:16)		30. Gün (n:16)		45. Gün (n:16)		Son (n:16)		
Ölçümler	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	F/p
Vücut ağırlığı (kg)	88,28±11,83[a]	71,80-114,00	88,98±11,43[b]	72,20-113,20	88,46±11,21[a,b]	73,00-112,80	88,01±11,67[a]	73,00-113,80	87,88±11,97[a]	72,90-113,50	**F=2,956 p=0,046***
BKİ (kg/m^2)	29,07±4,06[a]	23,70-38,10	29,36±3,93[b]	23,80-37,90	29,13±3,80[a,b]	24,10-37,70	28,95±3,95[a]	24,10-38,00	28,88±3,94[a]	24,06-37,96	**F=4,006 p=0,006***
Bel çevresi (cm)	108,19±9,97	93,00-126,00	109,38±9,19	96,00-125,00	108,44±9,36	95,00-124,00	107,88±9,78	89,00-125,00	107,31±9,62	89,00-124,00	F=2,892 p=0,071
Kalça çevresi (cm)	109,13±6,90[a]	98,00-122,00	111,06±6,51[b]	102,00-125,00	111,50±6,54[b]	102,00-126,00	111,44±7,19[b]	101,00-126,00	111,25±7,20[b]	101,00-125,00	**F=6,554 p=0,003***
Bel/kalça	0,99±0,06[a]	0,93-1,14	0,98-0,05[a,b]	0,91-1,12	0,97±0,06[b]	0,85-1,10	0,97±0,06[b]	0,85-1,10	0,96±0,06[b]	0,85-1,09	**F=7,475 p=0,000***
Bel/boy	0,62±0,06	0,55-0,73	0,62±0,05	0,55-0,72	0,62±0,06	0,53-0,72	0,62±0,06	0,53-0,72	0,61±0,05	0,53-0,72	F=2,885 P=0,070
Boyun çevresi (cm)	42,44±3,61 [a]	37,00-49,00	42,25±3,11 [a]	37,00-48,00	41,88±2,96 [b]	37,00-47,00	41,84±3,13 [b]	37,00-48,00	41,84±3,34 [b]	37,00-48,00	**F=3,528 p=0,012***
Vücut yağ oranı (%)	25,67±5,23	15,90-35,40	27,12±5,76	17,00-39,00	25,32±4,53	18,80-33,10	25,85±3,97	19,10-32,90	25,63±3,82	18,50-32,90	F=1,590 p=0,189
Vücut kas kütlesi (kg)	62,14±8,35	51,7-83,90	61,27±6,34	51,70-73,70	62,54±6,20	53,00-75,60	61,73±6,78	54,00-76,00	61,25±7,71	51,20-77,00	F=0,899 p=0,470
Vücut su miktarı (%)	53,33±4,15	46,10-60,40	52,18±4,38	42,60-59,50	53,68±3,30	46,40-58,00	53,18±2,95	46,50-57,70	53,36±2,85	46,50-58,20	F=1,532 p=0,204

*p<0,05, Anova F testi
**Aynı satırda farklı harfler ile gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Grup V-2'deki bireylerin çalışma süresince antropometrik ölçüm, BKİ ile bazı vücut bileşimi parametrelerinin değişimi

	Başlangıç (n:18)		15. Gün (n:18)		30. Gün (n:18)		45. Gün (n:18)		Son (n:18)		
Ölçümler	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	F/p
Vücut ağırlığı (kg)	81,29±15,95	60,60-120,00	81,66±15,84	63,10-120,30	81,94±16,75	63,10-125,50	81,55±16,59	63,20-125,20	81,61±16,51	63,20-125,30	F=1,038 P=0,359
BKİ (kg/m^2)	27,64±3,87	22,50-35,55	27,77±3,83	22,10-35,52	27,86±4,05	22,07-36,30	27,73±4,03	22,07-36,20	27,74±4,00	22,20-36,20	F=1,073 P=0,377
Bel çevresi (cm)	104,75±12,30	87,00-136,00	105,69±11,41	92,00-136,00	105,86±12,34	92,00-141,00	105,56±12,22	91,00-141,00	105,56±12,22	91,00-141,00	F=1,404 P=0,242
Kalça çevresi (cm)	107,67±10,40	94,00-136,00	108,50±9,78	94,00-136,00	108,89±11,06	94,00-142,00	108,33±11,00	94,00-142,00	108,28±11,10	93,00-142,00	F=1,325 P=0,270
Bel/kalça	0,98±0,05	0,89-1,05	0,98±0,05	0,88-1,05	0,98±0,05	0,88-1,05	0,97±0,05	0,87-1,05	0,97±0,05	0,87-1,05	F=0,855 P=0,495
Bel/boy	0,61±0,05	0,51-0,73	0,61±0,05	0,54-0,73	0,61±0,05	0,54-0,76	0,61±0,05	0,54-0,76	0,61±0,05	0,54-0,76	F=2,258 P=0,073
Boyun çevresi (cm)	41,22±2,92	38,00-47,00	41,22±2,92	38,00-47,00	41,28±2,93	38,00-47,00	41,08±2,81	38,00-47,00	41,03±2,84	38,00-47,00	F=1,575 P=0,191
Vücut yağ oranı (%)	24,39±4,54	12,20-31,80	25,49±3,78	19,20-31,90	25,02±4,77	16,60-34,80	24,66±4,88	15,00-35,00	24,78±5,09	13,50-34,80	F=0,821 P=0,467
Vücut kas kütlesi (kg)	60,26±9,58	44,80-80,00	58,64±9,40	44,00-80,40	59,23±10,93	44,20-89,90	59,27±10,46	44,50-87,20	58,40±9,92	44,50-86,90	F=1,028 P=0,399
Vücut su miktarı (%)	54,32±3,46	48,90-63,40	53,63±2,90	48,60-58,30	54,16±3,79	46,30-60,10	54,34±3,72	46,10-61,40	55,51±5,77	46,20-71,60	F=1,170 P=0,332

*p<0,05, Anova F testi uygulanmıştır.

4.5. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

4.5.1. Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları ve bu miktarların referansa göre karşılanma yüzdeleri

Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin bitkisel protein (g), TDYA (%), omega-3 yağ asitleri (g), toplam posa (g), çözünür posa (g), çözünmez posa (g), E vitamini (mg), B_1 vitamini (mg), B_6 vitamini (mg), folat (mcg), C vitamini (mg), magnezyum (mg), potasyum (mg), demir (mg) ve bakır (mg) alımlarının kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Katılımcıların DYA (%) ve kolesterol (mg) alım miktarları incelendiğinde ise, vaka grubundaki katılımcıların daha yüksek DYA (%) ve kolesterol (mg) alımlarının olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Katılımcıların çalışma öncesi diyetle günlük enerji ve besin ögesi alımlarının referans değerlerini karşılama yüzdeleri Çizelge 4.11'de gösterilmiştir. Vaka grubundaki katılımcıların toplam posa (g), E vitamini (mg), B_1 vitamini (mg), B_6 vitamini (mg), folat (mcg), C vitamini (mg), magnezyum (mg), potasyum (mg), demir (mg) ve bakır (mg) gereksinimini karşılama yüzdeleri kontrol grubundaki bireylerden daha düşüktür ($p<0,05$).

Çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji (kkal) ve enerji karşılama yüzdeleri incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10 ve Çizelge 4.11).

Çizelge 4.10. Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
Enerji ve Besin Ögeleri	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Enerji (kkal)	1802,29±341,40	1026,21-2432,04	1878,58±283,21	1439,46-2488,76	0,297
Enerji (kkal/kg)	21,88±5,49	12,75-31,79	22,90±5,10	13,83-32,80	0,410
Karbonhidrat (g)	209,28±47,50	123,81-299,37	214,17±48,90	75,13-323,08	0,665
Karbonhidrat (%)	47,26±4,97	34,67-58,67	46,68±7,70	21,00-58,67	0,707
Protein (g)	70,74±14,60	40,96-100,75	73,30±13,03	50,55-99,49	0,429
Protein (g/kg)	0,86±0,23	0,52-1,33	0,89±0,20	0,45-1,24	0,517
Protein (%)	16,36±1,83	12,33-19,67	16,09±2,65	10,67-22,67	0,615
Hayvansal Protein (g)	37,97±11,59	19,16-66,59	36,97±11,35	18,32-61,42	0,710
Bitkisel protein (g)	32,77±6,71	15,62-44,90	36,32±7,49	19,3-59,11	**0,036***
Toplam Yağ (g)	73,33±16,87	39,35-108,11	78,13±16,72	58,70-120,69	0,224
Toplam Yağ (%)	36,32±4,79	24,67-47,33	37,14±6,56	28,00-58,00	0,547
DYA (%)	13,38±2,12	9,80-19,61	10,07±2,20	5,04-18,18	**0,000***
TDYA (%)	12,86±2,14	8,63-17,24	16,30±3,75	11,23-26,91	**0,000***
ÇDYA (%)	7,57±2,33	2,29-11,97	8,40±2,13	4,79-13,59	0,113
omega-3 yağ asitleri (g)	1,25±0,66	0,48-3,60	1,68±0,63	0,63-3,51	**0,006***
omega-6 yağ asitleri (g)	13,86±5,76	4,48-26,76	15,71±5,06	6,80-29,32	0,144
Omega-6/omega-3	12,23±5,29	5,07-27,83	10,46±4,61	2,82-23,70	0,130
Kolesterol (mg)	321,59±72,50	185,10-473,50	243,53±102,16	90,14-487,83	**0,000***
Toplam Posa (g)	20,91±5,06	12,90-33,69	26,76±7,57	15,07-45,63	**0,000***
Çözünür Posa (g)	7,07±1,85	4,19-11,97	8,15±2,70	3,91-16,88	**0,050***
Çözünmez Posa (g)	13,07±3,46	8,48-21,64	16,91±5,04	9,06-28,03	**0,000***
A vitamini (mcg)	978,26±1197,26	314,11-7495,45	1260,59±1955,82	468,28-12534,69	0,466
E vitamini (mg)	14,79±6,42	5,86-29,82	18,21±5,03	7,44-28,81	**0,012***
B_1 vitamini (mg)	0,86±0,18	0,52-1,20	1,05±0,21	0,59-1,49	**0,000***
B_2 vitamini (mg)	1,35±0,32	0,92-2,27	1,38±0,34	0,82-2,63	0,677
Niasin (mg)	25,92±6,80	14,64-40,27	29,18±7,47	16,26-47,10	0,055
B_6 vitamini (mg)	1,13±0,30	0,56-2,12	1,45±0,30	0,88-2,18	**0,000***
B_{12} vitamini (mcg)	4,79±1,83	1,40-9,44	4,89±6,82	1,39-44,33	0,934
Folat (mcg)	283,29±74,82	147,43-514,30	384,57±108,89	207,98-701,21	**0,000***
C vitamini (mg)	77,65±59,78	6,72-351,53	127,33±45,06	66,10-258,30	**0,000***
Kalsiyum (mg)	623,34±169,56	360,49-1209,03	651,71±154,71	329,10-1134,69	0,454
Magnezyum (mg)	236,55±53,21	144,77-395,52	286,15±62,36	164,42-424,79	**0,001***
Potasyum (mg)	2150,84±508,63	1174,53-3541,06	2705,26±471,38	1612,03-3859,04	**0,000***
Fosfor (mg)	1115,13±193,09	729,72-1722,76	1169,42±198,59	746,68-1612,48	0,239
Demir (mg)	9,65±1,97	5,54-13,60	11,10±2,36	6,90-17,44	**0,006***
Çinko (mg)	10,00±2,21	6,35-16,72	9,66±1,76	6,66-13,42	0,465
Bakır (mg)	1,35±0,25	0,78-1,76	1,70±0,44	1,05-3,45	**0,000***
Selenyum (mcg)	15,33±5,57	4,48-27,45	12,65±6,52	0,00-25,57	0,064

*p<0,05, Independent Sample-t ve Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.11. Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögelerini karşılama yüzdeleri (DRI)

Enerji ve Besin Ögeleri	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		p
	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	
Enerji (kkal)	48,78±10,69	29,11-68,35	49,97±9,43	34,45-69,42	0,613
Karbonhidrat (g)	160,99±36,54	95,24-230,29	164,75±37,62	57,79-248,52	0,665
Protein (g)	126,33±26,07	73,14-179,92	130,89±23,27	90,27-177,66	0,429
Toplam Posa (g)	67,37±18,08	33,94-112,29	82,12±25,04	39,67-152,09	**0,006***
A vitamini (mcg)	108,70±133,03	34,90-832,83	140,07±217,31	52,03-1392,74	0,466
E vitamini (mg)	98,62±42,77	39,09-198,82	121,37±33,54	49,60-192,04	**0,012***
B_1 vitamini (mg)	72,03±14,67	43,33-99,72	87,17±17,43	49,17-124,17	**0,000***
B_2 vitamini (mg)	103,61±24,24	70,51-174,87	106,07±25,94	63,33-202,05	0,677
Niasin (mg)	161,99±42,52	91,52-251,67	182,38±46,72	101,65-294,38	0,055
B_6 vitamini (mg)	69,29±18,10	43,33-124,51	95,22±24,06	51,76-155,64	**0,000***
B_{12} vitamini (mcg)	199,65±76,19	58,33-393,47	203,84±284,21	57,78-1847,22	0,934
Folat (mcg)	70,82±18,71	36,86-128,58	96,14±27,22	52,00-175,30	**0,000***
C vitamini (mg)	86,27±66,42	7,47-390,59	141,47±50,07	73,45-287,00	**0,000***
Kalsiyum (mg)	62,06±17,14	36,05-120,90	64,98±15,76	32,91-113,47	0,448
Magnezyum (mg)	56,32±12,67	34,47-94,17	68,13±14,85	39,15-101,14	**0,001***
Potasyum (mg)	63,26±14,96	34,54-104,15	79,57±13,86	47,41-113,50	**0,000***
Fosfor (mg)	159,30±27,58	104,25-246,11	167,06±28,37	106,67-230,35	0,239
Demir (mg)	120,67±24,59	69,29-169,96	138,71±29,49	86,29-218,00	**0,006***
Çinko (mg)	90,88±20,09	57,70-151,97	87,80±16,02	60,58-121,97	0,465
Bakır (mg)	150,20±27,46	86,67-195,56	188,81±48,35	117,04-383,33	**0,000***
Selenyum (mcg)	27,87±10,13	8,15-49,92	23,00±11,85	0,00-46,49	0,064

*p<0,05, Independent Sample-t ve Mann-Whitney U testi

4.5.2. Bireylerin besin tüketim sıklığı ve kafein tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim miktarları

Katılımcıların besin tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim miktarları Çizelge 4.12'de gösterilmiştir. Tam yağlı süt, yarım yağlı süt ve yağsız süt tüketimleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Vaka grubundaki bireylerin yağlı beyaz peynir ve tam yağlı yoğurt tüketimleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken, yarım yağlı beyaz peynir, yarım yağlı yoğurt ve yarım yağlı ayran tüketimleri ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p<0,05).

Vaka grubundaki bireylerde yağlı dana eti (31,23±21,66 g/gün) tüketiminin kontrol grubundan (8,95±19,03 g/gün) daha fazla, yağsız dana eti (3,87±11,39 g/gün) tüketiminin

ise kontrol grubundan (11,58±12,82 g/gün) daha az olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Vaka grubundaki bireylerin koyun eti tüketimleri (14,93±23,13 g/gün) kontrol grubuna göre (4,25±8,88 g/gün) daha fazladır ($p<0,05$). Vaka ve kontrol grubu arasında derili tavuk tüketim miktarları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yokken, derisiz tavuk tüketimi vaka grubunda daha fazladır ($p<0,05$). Ayrıca, vaka grubundaki katılımcıların balık tüketimleri (9,80±16,04 g/gün) kontrol grubundakilere göre (25,94±28,84 g/gün) daha düşükken ($p<0,001$), yumurta tüketimleri daha yüksektir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12).

Taze ve kuru meyve tüketimleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yokken ($p>0,05$), sarımsak, soğan, domates, karışık salata ve diğer sebzeler başlıkları altındaki tüketimler kontrol grubunda daha fazladır ($p<0,05$). Ayrıca, tuzlu yağlı tohumlar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık söz konusu değilken, tuzsuz yağlı tohum tüketimleri kontrol grubunda daha fazladır ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre pasta tüketimi vaka grubundaki bireylerde daha yüksekken, bal/reçel tüketimi daha düşüktür ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12).

Zeytinyağı, mısırözü, ayçiçek, fındık ve kuyruk yağı tüketimleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık söz konusu değilken ($p>0,05$), vaka grubunda tereyağı ve margarin tüketimlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Çizelge 4.12'de sorgulanan alkollü ve alkolsüz içeceklerin tüketimleri açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir faklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bireylerin kafein tüketim sıklığında sorgulanan besin ve içecek tüketim miktarları Çizelge 4.13'de gösterilmiştir. Kafein tüketim sıklığında sorgulanan besin ve içeceklerin tüketim miktarları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.12. Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

Besin Grupları	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Süt					
Tam yağlı süt (mL)	19,60±41,57	0,00-200,00	31,22±109,91	0,00-666,00	0,321
Yarım yağlı süt (mL)	12,97±52,53	0,00-300,00	12,97±35,60	0,00-200,00	0,231
Yağsız süt (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	1,43±9,03	0,00-57,10	0,357
Süt Ürünleri					
Yağlı beyaz peynir (g)	26,38±20,07	0,00-80,00	14,61±17,26	0,00-60,00	**0.008***
Yarım yağlı beyaz peynir (g)	6,30±13,96	0,00-60,00	13,71±18,76	0,00-60,00	**0,034***
Az yağlı beyaz peynir (g)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,97±4,90	0,00-30,00	0,189
Kaşar peyniri çeşitleri (g)	9,97±12,73	0,00-60,00	8,66±7,97	0,00-30,00	0,961
Tam yağlı yoğurt (mL)	88,44±50,79	0,00-150,00	51,98±58,71	0,00-150,00	**0,005***
Yarım yağlı yoğurt (mL)	10,92±36,34	0,00-150,00	31,59±48,52	0,00-150,00	**0,021***
Süzme yoğurt (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Tam yağlı ayran (mL)	67,58±104,98	0,00-600,00	48,91±46,87	0,00-200,00	0,466
Yarım yağlı ayran (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	8,19±33,56	0,00-200,00	**0,034***
Tam yağlı kefir (mL)	6,27±34,31	0,00-200,00	8,36±35,98	0,00-200,00	0,536
Yarım yağlı kefir (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Et ve et ürünleri					
Yağlı dana eti (g)	31,23±21,66	0,00-85,70	8,95±19,03	0,00-85,70	**0,000***
Yağsız dana eti (g)	3,87±11,39	0,00-42,90	11,58±12,82	0,00-34,30	**0,000***
Koyun eti (g)	14,93±23,13	0,00-100,00	4,25±8,88	0,00-28,60	**0,019***
Toplam kırmızı et (g)	50,02±33,54	0,00-142,90	24,78±21,94	2,00-85,70	**0,001***
Sakatatlar (g)	5,01±12,11	0,00-42,90	1,64±4,33	0,00-25,70	0,185
Derili tavuk (g)	4,04±11,12	0,00-42,90	1,94±8,08	0,00-42,90	0,114
Derisiz tavuk (g)	36,63±24,92	0,00-114,30	22,04±12,94	0,00-57,10	**0,001***
Toplam tavuk (g)	40,67±24,73	3,33-114,30	23,98±12,12	0,00-57,10	**0,000***
Derili hindi (g)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Derisiz hindi (g)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,80±4,54	0,00-28,60	0,189
Kümes hayvanları (g)	40,67±24,73	3,33-114,30	24,77±13,24	0,00-57,20	**0,000***
Balık (g)	9,80±16,04	0,00-57,10	25,94±28,84	0,00-114,30	**0,000***
Yumurta (g)	39,13±22,58	1,66-100,00	25,89±16,23	0,00-50,00	**0,008***
Meyveler					
Taze meyve (g)	117,66±74,70	0,00-300,00	136,70±116,39	0,00-450,00	0,938
Kuru meyve (g)	1,54±4,09	0,00-20,00	3,45±7,40	0,00-40,00	0,078

*p<0,05, Mann-Whitney U testi
(-) Gruplardaki katılımcı sayısının azlığından değerlendirilmemiştir.

Çizelge 4.12. (devam) Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

Besin Grupları	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Sebzeler					
Sarımsak (g)	0,39±0,22	0,00-1,00	0,55±0,38	0,00-2,00	**0,040***
Soğan (g)	7,62±2,27	0,50-8,60	10,12±3,56	1,00-15,00	**0,001***
Domates (g)	86,34±31,85	42,90-150,00	104,46±39,48	0,00-150,00	**0,026***
Karışık salata (g)	53,94±32,25	5,00-150,00	76,04±36,59	10,00-150,00	**0,008***
Diğer sebzeler (g)	35,30±17,38	5,00-85,70	50,43±24,62	5,00-85,70	**0,006***
Yağlı Tohumlar					
Tuzsuz yağlı tohumlar (g)	4,52±6,81	0,00-22,90	9,54±11,27	0,00-40,00	**0,023***
Tuzlu yağlı tohumlar (g)	2,40±4,33	0,00-11,40	2,73±4,77	0,00-11,40	0,947
Tahıllar					
Pirinç (g)	11,99±6,77	0,00-28,60	11,66±5,93	0,00-28,60	0,898
Bulgur (g)	11,35±6,12	0,00-28,60	12,15±6,31	0,00-28,60	0,603
Beyaz makarna (g)	10,91±8,28	0,00-34,30	11,13±7,10	0,00-17,10	0,688
Kurubaklagiller (g)	5,88±5,20	0,00-14,30	12,34±4,30	1,66-14,30	**0,000***
Ekmek					
Beyaz ekmek (g)	176,47±127,22	0,00-400,00	184,73±108,68	0,00-400,00	0,706
Esmer ekmek (g)	7,99±35,03	0,00-200,00	0,00±0,00	0,00-0,00	0,057
Kepekli ekmek (g)	4,41±25,72	0,00-150,00	10,98±38,88	0,00-200,00	0,241
Tam buğday unundan ekmek (g)	26,26±61,26	0,00-250,00	7,58±21,43	0,00-100,00	0,270
Tam çavdar unundan ekmek (g)	2,94±17,15	0,00-100,00	0,00±0,00	0,00-0,00	0,278
Pasta, Tatlı ve Şeker					
Pasta (g)	10,87±13,99	0,00-42,90	6,09±11,11	0,00-42,90	**0,014***
Tatlı (g)	26,63±29,77	0,00-150,00	30,66±30,02	0,00-150,00	0,909
Çikolata (g)	4,13±5,16	0,00-17,10	2,90±5,42	0,00-30,00	0,314
Cips (g)	1,33±7,36	0,00-42,90	0,23±0,70	0,00-2,30	0,551
Toz şeker (g)	19,84±31,82	0,00-120,00	20,01±29,23	0,00-112,50	0,765
Bal/reçel (g)	6,13±8,69	0,00-50,00	7,91±31,27	0,00-42,90	**0,039***

*p<0,05, Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.12. (devam) Bireylerin besin tüketim sıklığına göre bazı besin ve içecekleri tüketim miktarları

Besin Grupları	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Yağlar					
Zeytinyağı (mL)	6,26±4,88	0,00-20,00	8,72±7,50	0,00-30,00	0,385
Tereyağı (mL)	6,48±5,51	0,00-20,00	2,68±3,34	0,00-10,00	**0,001***
Ayçiçek yağı (mL)	7,06±6,14	0,00-20,00	7,55±7,16	0,00-30,00	0,982
Mısırözü yağı (mL)	0,70±1,58	0,00-5,70	0,54±1,88	0,00-10,00	0,240
Fındık yağı (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,36±1,16	0,00-5,70	0,060
Margarin (mL)	0,85±1,36	0,00-5,70	0,09±0,46	0,00-2,86	**0,000***
Kuyruk yağı (mL)	0,04±0,16	0,00-0,66	0,00±0,00	0,00-0,00	0,122
İçecekler					
Su (mL)	1458,82±628,67	400,00-2500,00	1787,50±762,31	500,00-3000,00	0,055
Soda (mL)	49,56±71,82	0,00-400,00	63,87±66,44	0,00-200,00	0,262
Meyve suları (mL)	21,53±33,46	0,00-114,30	9,38±21,28	0,00-114,30	0,495
Alkollü içecekler					
Bira (mL)	22,27±95,23	0,00-500,00	0,42±2,63	0,00-16,66	0,446
Şarap (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,63±3,95	0,00-25,00	0,357
Likör (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Rakı (mL)	9,37±37,48	0,00-170,00	2,84±15,86	0,00-100,00	0,792

*p<0,05, Mann-Whitney U testi
(-) Gruplardaki katılımcı sayısının azlığından değerlendirilmemiştir.

Çizelge 4.13. Bireylerin kafein tüketim sıklığına göre bazı besin ve içeceklerin tüketim miktarları

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	p
Enerji içecekleri (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,33±2,11	0,00-13,33	0,360
Alkolsüz İçecekler					
Kola çeşitleri					
Normal kola (mL)	73,22±272,71	0,00-1500,00	14,11±48,73	0,00-300,00	0,795
Diyet kola (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Kahve					
Soğuk kahve çeşitleri					
Instant (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Espresso (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Kahve aromalı süt (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Sıcak kahve çeşitleri					
Instant (Hazır kahve) (mL)	22,96±43,06	0,00-200,00	26,15±52,27	0,00-200,00	0,778
Filtre kahveler (mL)	20,58±41,19	0,00-200,00	27,74±52,24	0,00-200,00	0,888
Espresso (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Türk kahvesi (mL)	13,21±16,97	0,00-65,00	20,38±27,63	0,00-130,00	0,375
Çay					
Soğuk çay (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Sıcak çay çeşitleri					
Siyah çay (mL)	895,88±505,04	260,00-2600,00	954,75±426,01	200,00-1950,00	0,319
Yeşil çay (mL)	11,76±68,60	0,00-400,00	0,65±2,49	0,00-13,33	0,309
Bitki çayı (mL)	50,78±222,83	0,00-1300,00	22,38±46,05	0,00-200,00	0,434
Çikolata					
Çikolata aromalı süt (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Sıcak çikolata (mL)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-
Sütlü çikolata (g)	2,40±4,36	0,00-17,10	1,58±2,82	0,00-8,60	0,338
Beyaz çikolata (g)	0,97±5,15	0,00-30,00	0,00±0,00	0,00-0,00	0,239
Bitter çikolata (g)	3,87±14,53	0,00-80,00	1,31±5,07	0,00-30,00	0,301
Diğer Çikolata Çeşitleri (g)	0,00±0,00	0,00-0,00	0,00±0,00	0,00-0,00	-

Independent Sample-t ve Mann-Whitney U testi
(-) Gruplardaki katılımcı sayısının azlığından değerlendirilmemiştir.

4.5.3. Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları

Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları Çizelge 4.14'de gösterilmiştir. Grup V-1'deki bireylerin çalışma öncesi total protein (g), hayvansal protein (g), kolesterol (mg) ve DYA (%) alımlarının çalışma sürecinde alımlarına göre daha yüksek, TDYA (%)'lerinin ise daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Grup V-2'deki bireylerin ise çalışma öncesi DYA (%), kolesterol (mg) alımı ve omega-6/omega-3 oranının çalışma sürecindeki alımlara ve oranlara göre daha yüksek, TDYA (%), ÇDYA (%), omega-3, toplam posa (g) ve çözünmez posa (g) alımlarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Grup V-1 ve Grup V-2'nin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri alımları değerlendirildiğinde; Grup V-2'deki bireylerin enerji (kkal/kg) ve protein (g/kg) alımları Grup V-1'den daha yüksek bulunmuşken ($p<0,05$), diğer parametreler açısından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Grup V-1 ve Grup V-2'nin çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri alımları değerlendirildiğinde ise; Grup V-2'deki bireylerin Grup V-1'e göre enerji (kkal/kg), protein (g), protein g/kg), hayvansal protein (g), toplam posa (g) ve çözünmez posa (g) alımları daha yüksek bulunmuşken, DYA (%)'sinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Hem Grup V-1 hem de Grup V-2 için çalışma öncesi enerji (kkal), enerji (kkal/kg), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), protein (g/kg), protein (%), bitkisel protein (g), toplam yağ (g), toplam yağ (%), omega-3 yağ asitleri (g) ve çözünür posa (g) alımları ile çalışma sürecinde alımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi ve müdahale sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve bazı besin ögelerinin değişimi

	Grup V-1 (n:16)					Grup V-2 (n:18)					Grup V1 – Grup V2	
	Çalışma Öncesi (n:16)		Çalışma Sürecinde (n:16)			Çalışma Öncesi (n:18)		Çalışma Sürecinde (n:18)			Çalışma Öncesi	Çalışma Sürecinde
Ölçümler	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	p	X̄±SS	Alt- Üst	X̄±SS	Alt-Üst	p	p	p
Enerji (kkal)	1732,5±423,0	1026,2-2432,0	1610,3±326,0	972,9-2287,4	0,203	1864,3±244,3	1447,4-2243,7	1739,2±146,9	1357,6-1984,7	0,077	0,268	0,139
Enerji (kkal/kg)	19,89±5,30	12,75-28,32	18,54±4,33	8,59-27,70	0,179	23,66±5,15	14,76-31,79	21,99±4,20	13,60-28,24	0,58	**0,043***	**0,016***
Karbonhidrat (g)	198,78±51,01	123,81-288,40	188,53±46,08	101,83-263,09	0,399	218,61±43,45	154,97-299,37	206,95±26,05	146,60-269,79	0,322	0,230	0,155
Karbonhidrat (%)	46,67±4,04	40,00-54,33	47,80±3,78	42,00-55,33	0,388	47,79±5,75	34,67-58,67	48,59±3,55	43,17-55,50	0,579	0,523	0,533
Protein (g)	65,77±14,96	40,96-98,45	58,81±10,66	40,57-85,82	**0,049***	75,17±13,12	50,90-100,75	67,80±10,03	49,93-83,68	0,086	0,060	**0,016***
Protein (g/kg)	0,75±0,19	0,52-1,02	0,68±0,15	0,36-1,04	0,070	0,95±0,23	0,54-1,33	0,86±0,20	0,50-1,28	0,085	**0,010***	**0,005***
Protein (%)	16,17±1,77	12,33-19,67	15,38±1,71	12,33-18,00	0,160	16,53±1,92	12,33-19,33	16,27±1,82	12,17-19,50	0,656	0,576	0,152
Hayvansal Protein (g)	35,06±10,17	19,96-58,61	28,47±5,37	15,05-36,58	**0,019***	40,57±12,43	19,16-66,59	33,47±7,95	19,19-48,81	0,071	0,170	0,**042***
Bitkisel protein (g)	30,71±8,46	15,62-44,90	30,34±7,22	17,75-50,95	0,836	34,60±4,08	26,69-44,31	34,33±4,33	26,17-43,48	0,851	0,092	0,056
Toplam Yağ (g)	72,61±20,21	39,35-97,99	66,70±13,65	42,77-99,71	0,233	73,97±13,82	58,48-108,11	68,57±8,55	57,47-85,78	0,102	0,818	0,632
Toplam Yağ (%)	37,10±3,91	30,67-43,00	36,85±2,96	30,17-41,83	0,840	35,63±5,47	24,67-47,33	35,19±4,09	28,33-41,17	0,747	0,381	0,190

*p<0,05, Independent Sample-t, Paired Sample-t ve Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.14. (devam) Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve bazı besin ögelerinin değişimi

	Grup V-1 (n:16)					Grup V-2 (n:18)					Grup V1 – Grup V2	
	Çalışma Öncesi (n:16)		Çalışma Sürecinde (n:16)			Çalışma Öncesi (n:18)		Çalışma Sürecinde (n:18)			Çalışma Öncesi	Çalışma Sürecinde
Ölçümler	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	p	X̄±SS	Alt- Üst	X̄±SS	Alt-Üst	p	p	p
DYA (%)	13,49±1,82	10,37-16,92	10,33±1,23	8,41-13,04	**0,000***	13,28±2,41	9,80-19,61	9,43±1,06	7,16-10,92	**0,000***	0,775	**0,029***
TDYA (%)	13,26±1,68	11,09-16,44	15,35±1,72	12,03-17,99	**0,002***	12,51±2,48	8,63-17,24	14,43±2,13	10,51-18,40	**0,009***	0,314	0,177
ÇDYA (%)	7,99±1,84	5,21-11,56	8,83±1,09	6,46-10,64	0,059	7,20±2,68	2,29-11,97	8,93±1,52	5,56-11,83	**0,004***	0,329	0,837
Kolesterol (mg)	306,68±62,55	185,10-400,69	209,18±50,06	125,46-289,69	**0,000***	334,83±79,72	187,26-473,50	182,17±61,31	96,27-373,27	**0,000***	0,265	0,172
omega-6 yağ asitleri (g)	13,99±5,35	6,73-24,14	14,28±3,80	8,09-24,57	0,822	13,73±6,26	4,48-26,76	15,35±2,93	9,26-22,92	0,159	0,898	0,361
omega-3 yağ asitleri (g)	1,47±0,83	0,48-3,60	1,34±0,47	0,66-2,26	0,478	1,06±0,38	0,64-2,35	1,69±0,71	0,95-3,84	**0,006***	0,068	0,101
n-6 /n-3	11,35±5,80	5,07-27,83	11,76±4,57	5,40-24,24	0,744	13,01±4,82	7,00-24,62	10,31±4,12	4,21-20,05	**0,035***	0,369	0,335
Toplam Posa (g)	21,76±5,56	12,90-33,69	24,24±6,72	17,74-45,31	0,198	20,15±4,61	15,19-28,72	31,39±7,04	17,39-46,99	**0,000***	0,363	**0,005***
Çözünür Posa (g)	7,03±2,18	4,19-10,82	7,15±1,66	5,27-11,96	0,800	7,10±1,57	5,14-11,97	8,50±2,44	5,96-15,48	0,077	0,907	0,071
Çözünmez Posa (g)	14,05±3,42	8,88-21,64	15,95±4,97	11,22-31,46	0,192	12,20±3,35	8,48-19,11	21,53±4,97	10,44-29,76	**0,000***	0,121	**0,003***

*p<0,05, Independent Sample-t, Paired Sample-t ve Mann-Whitney U testi

4.6. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeyleri ve Bazı Biyokimyasal Parametreleri

4.6.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametreleri Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16'de gösterilmiştir. Bireylerin serum fetuin-A ve adiponektin konsantrasyonları değerlendirildiğinde; vaka grubundaki bireylerin serum fetuin-A konsantrasyonlarının (1009,02±83,91 ng/mL) kontrol grubuna göre (932,15±77,28 ng/mL) daha yüksek olduğu görülürken ($p<0,001$), serum adiponektin düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Ayrıca, KAH olan ancak çalışma dışı bırakılan bireyler (n:13) vaka grubuna dâhil edilerek (Çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireyler (n:47)) serum fetuin-A ve adiponektin konsantrasyonları değerlendirildiğinde de serum fetuin-A konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunurken ($p<0,001$), serum adiponektin düzeyleri için benzer bir anlamlılık söz konusu değildir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.16).

Bireylerde serum fosfor (mg/dL) ve hs-TnT (ng/mL) değerleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Serum fosfor (mg/dL) değerleri vaka grubunda kontrol grubundan daha düşük iken ($p<0,05$), serum hs-TnT (ng/mL) değerleri ise daha yüksektir ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.15).

Bireylerin bazı biyokimyasal parametre düzeylerinin referans aralıklarına göre incelenmesi Çizelge 4.17'de gösterilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin yarısı veya yarısından fazlasında serum total kolesterol, LDL-K, trigliserit, CRP, açlık kan glikozu, fosfor ve hs-TnT düzeylerinin referans aralığının üstünde olduğu görülmektedir. Kontrol grunda ise bireylerin yarısı veya yarısından fazlasında serum total kolesterol, CRP ve hs-TnT düzeylerinin referans aralığının üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Ancak serum fosfor ve hs-TnT düzeyleri dışında diğer biyokimyasal parametrelerin referans aralıklarına göre dağılımı ve hastalık durumu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Vaka grubundaki bireylerin %73,5'inin serum fosfor düzeyleri ve %94,1'inin ise serum hs-TnT düzeyleri referans aralığının üzerindeyken, kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %5,0 ve %57,5'dir (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$).

Çizelge 4.15. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirilmesi

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
Parametreler	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Serum fetuin-A (ng/mL)	1009,02±83,91	817,24-1181,30	932,15±77,28	740,52-1085,11	**0,000***
Serum total kolesterol (mg/dL)	200,89±48,30	91,40-281,00	210,00±49,36	125,00-369,00	0,427
Serum LDL-K (mg/dL)	131,09±35,53	53,00-199,00	131,49±36,19	60,00-207,00	0,962
Serum HDL-K (mg/dL)	42,95±9,92	21,00-61,00	44,03±9,26	29,00-64,00	0,632
Serum trigliserit (mg/dL)	155,15±86,93	46,00-418,00	155,48±90,75	33,00-453,80	0,988
Serum CRP (mg/L)	8,40±14,05	0,77-79,50	4,02±3,74	0,30-17,00	0.056
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	101,41±12,59	69,00-125,00	100,68±17,01	72,00-174,00	0.835
Serum açlık insülini (µIU/mL)	14,83±18,99	1,58-84,25	14,53±13,08	2,68-64,49	0.099
Serum adiponektin (µg/mL)	18,06±6,10	4,69-27,44	20,71±5,63	7,52-29,06	0.056
Serum fosfor (mg/dL)	3,07±0,64	2,00-4,30	3,46±0,66	1,74-5,80	**0.012***
Serum kalsiyum (mg/dL)	9,60±0,65	7,60-11,00	9,69±0,44	8,77-10,70	0.481
Serum hs-TnT (ng/mL)	376,24±1125,76	5,00-5646,00	13,32±25,42	3,15-155,80	**0.000***
HOMA-IR	3,80±5,04	0,34-23,04	3,62±3,18	0,48-14,30	0.250

*p<0,05, Independent Sample-t ve Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.16. Çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylerin serum fetuin-A ve adiponektin düzeyleri

	Çalışma Başlangıcında KAH Olan Tüm Bireyler (n=47)		Kontrol Grubu (n:40)		
Parametreler	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Serum fetuin-A (ng/mL)	1010,80±81,12	817,24-1181,30	932,14±77,27	740,52-1085,11	**0.000***
Adiponektin (µg/mL)	18,63±6,04	4,69-28,89	20,71±5,63	7,52-29,06	0.104

*p<0,05, Independent Sample-t testi

Çizelge 4.17. Bireylerin çalışma başlangıcındaki bazı biyokimyasal parametre düzeylerinin referans aralıklarına göre değerlendirilmesi

	Vaka Grubu (n:34)						Kontrol Grubu (n:40)							
	Referans aralığının altı		Referans aralığı		Referans aralığının üstü		Referans aralığının altı		Referans aralığı		Referans aralığının üstü			
Parametreler	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	χ^2	p
Serum total kolesterol (mg/dL)	-	-	14	41,2	20	58,8	-	-	17	42,5	23	57,5	0,13	0,908
Serum LDL-K (mg/dL)	-	-	16	47,1	18	52,9	-	-	21	52,5	19	47,5	0,218	0,641
Serum HDL-K (mg/dL)	15	44,1	19	55,9	-	-	16	40,0	24	60,0	0	0	0,128	0,721
Serum trigliserit (mg/dL)	-	-	19	55,9	15	44,1	-	-	24	60,0	16	40,0	0,128	0,721
Serum CRP (mg/L)	-	-	1	2,9	33	97,1	-	-	3	7,5	37	92,5	0,747	0,387
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	1	2,9	16	41,7	17	50,0	1	2,5	22	55,0	17	42,5	0,464	0,793
Serum açlık insülini (µIU/mL)	1	2,9	28	81,4	5	14,7	0	0	35	87,5	5	12,5	1,300	0,522
Serum fosfor (mg/dL)	9	26,5	25	73,5	0	0	1	2,5	37	92,5	2	5,0	10,30	**0,006***
Serum kalsiyum (mg/dL)	3	8,8	30	88,2	1	2,9	1	2,5	37	92,5	2	5,0	1,589	0,452
Serum hs-TnT (ng/mL)	-	-	2	5,9	32	94,1	-	-	17	42,5	23	57,5	12,91	**0,000***

*p<0,05, Ki-kare testi

(-) Referans aralığının altı veya üstü değeri olmaması durumunu belirtir.

4.6.2. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcında ve sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcındaki ve sonundaki serum fetuin-A ve bazı biyokimyasal parametreleri ve değişimleri Çizelge 4.18'de gösterilmiştir.

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A konsantrasyonları (757,14±50,12 ng/mL) çalışma başlangıcındaki konsantrasyonlardan (1011,51±69,97 ng/mL) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Grup V-2'deki bireylerin de çalışma sonundaki serum fetuin-A konsantrayonlarının (680,35±69,85 ng/mL) çalışma başlangıcındaki konsantrasyonlardan (1006,82±96,63 ng/mL) daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemişken ($p>0,05$), çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeylerinin Grup V-1'de Grup V-2'ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (Bkz. Çizelge 4.18).

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki serum adiponektin düzeylerinin (19,89±4,15 µg/mL) çalışma başlangıcındaki serum adiponektin düzeylerinden (14,98±5,47 µg/mL) daha yüksek olduğu tespit edilmişken ($p=0,001$), Grup V-2'deki bireylerde çalışma sonundaki (19,60±4,94 µg/mL) ve çalışma başlangıcındaki (20,80±5,40 µg/mL) bu değer açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma başlangıcındaki serum adiponektin düzeyleri açısından Grup V-1 ve Grup V-2 grupları arasında anlamlı bir farkın olduğu, Grup V-2'deki bireylerde bu değerin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak, çalışma sonundaki serum adiponektin düzeyleri açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18).

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki total kolesterol ve LDL-K düzeyleri çalışma başlangıcındaki düzeylerden daha düşük ($p<0,001$), serum fosfor ve kalsiyum düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Grup V-2'deki bireylerin de çalışma sonundaki serum total kolesterol ve LDL-K konsantrasyonları çalışma başlangıcındaki konsantrasyonlardan daha düşük ($p<0,001$), serum fosfor konsantrasyonları ise daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz Çizelge 4.18).

Çalışma başlangıcındaki serum açlık kan glikozu düzeyleri açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemişken ($p>0,05$), çalışma sonundaki bu değerin Grup V-1'de Grup V-2'den daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18).

Bireylerin HOMA-IR değeleri Çizelge 4.19'da verilmiştir. Çalışma başlangıcındaki serum açlık kan glikozu (mg/dL) ve açlık insulin (µIU/mL) düzeyleri kullanılarak hesaplanan HOMA skorları açısından hem vaka ve kontrol grupları hem de Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma sonunda hesaplanan HOMA skoru açısından da Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.18. Vaka grubundaki bireylerin çalışma süresince serum fetuin-A ve bazı biyokimyasal parametre düzeyleri değişimlerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Grup V-1 Başlangıç (n:16)		Grup V-1 Son (n:16)			Grup V-2 Başlangıç (n:18)		Grup V-2 Son (n:18)			Grup V1-V2 Başlangıç	Grup V1-V2 Son
	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p	p	p
Serum fetuin-A (ng/mL)	1011,51±69,97	885,93-1154,64	757,14±50,12	650,62-833,51	**0,000***	1006,82±96,63	817,24-1181,30	680,35±69,85	508,61-785,79	**0,000***	0,874	**0,001***
Serum total kolesterol (mg/dL)	188,78±47,92	91,40-246,00	140,13±31,46	92,00-196,00	**0,000***	211,67±47,35	127,00-281,00	143,83±31,27	103,00-227,00	**0,000***	0,171	0,733
Serum LDL-K (mg/dL)	124,94±34,48	53,00-173,00	76,50±24,80	41,00-122,00	**0,000***	136,56±36,53	86,00-199,00	81,61±30,16	47,00-177,00	**0,000***	0,349	0,596
Serum HDL-K (mg/dL)	40,15±10,91	21,00-61,00	37,69±8,97	21,00-58,00	0,223	45,44±8,48	30,00-59,00	42,11±9,34	28,00-61,00	0,144	0,122	0,170
Serum trigliserit (mg/dL)	153,69±90,06	46,00-418,00	127,13±58,03	68,00-270,00	0,277	156,45±86,66	57,00-373,00	124,11±75,89	53,00-309,00	0,092	0,928	0,898
Serum CRP (mg/L)	12,01±19,36	0,77-79,50	9,42±21,51	1,52-89,20	0,135	5,18±5,44	1,00-21,51	4,01±2,99	1,03-10,50	0,417	0,102	0,825
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	106,31±10,47	90,00-125,00	105,56±12,68	89,00-124,00	0,825	97,06±12,97	69,00-119,00	92,89±11,91	74,00-116,00	0,181	0,780	**0,005***
Serum açlık insülini (µIU/mL)	15,91±17,62	3,67-74,64	16,32±18,49	4,39-62,67	0,941	13,88±20,59	1,58-84,25	9,00±8,25	2,41-36,60	0,344	0,211	0,059
Serum adiponektin (µg/mL)	14,98±5,47	4,69-27,16	19,89±4,15	12,69-25,65	**0,001***	20,80±5,40	10,11-27,44	19,60±4,94	4,87-24,56	0,390	**0,004***	0,853
Serum fosfor (mg/dL)	3,16±0,58	2,40-4,10	3,60±0,45	2,90-4,30	**0,021***	2,99±0,69	2,00-4,30	3,42±0,68	2,20-4,80	**0,014***	0,347	0,187
Serum kalsiyum (mg/dL)	9,76±0,32	9,30-10,50	10,03±0,29	9,40-10,50	**0,017***	9,45±0,83	7,60-11,00	9,74±0,47	9,10-11,00	0,109	0,211	**0,011***
Serum hs-TnT (ng/mL)	608,88±1587,57	5,00-5646,00	12,38±9,99	6,00-44,00	0,153	169,44±374,23	5,00-1541,00	13,22±11,27	5,00-49,00	0,088	0,313	0,646
HOMA-IR	4,31±5,37	1,09-23,04	4,33±5,16	0,96-19,03	0,988	3,36±4,85	0,34-18,93	2,09±1,97	0,45-8,59	0,306	0,075	**0,025***

*p<0,05, Independent Sample-t, Paired Sample-t ve Mann-Whitney U testi

Çizelge 4.19. Bireylerin HOMA-IR değerlerinin dağılımı

	Vaka Grubu (n:34)				Kontrol Grubu (n:40)						Grup V-1 (n:16)				Grup V-2 (n:18)					
	HOMA skoru <2,7		HOMA skoru ≥2,7		HOMA skoru <2,7		HOMA skoru ≥2,7				HOMA skoru <2,7		HOMA skoru ≥2,7		HOMA skoru <2,7		HOMA skoru ≥2,7			
	S	%	S	%	S	%	S	%	χ^2	p	S	%	S	%	S	%	S	%	χ^2	p
Başlangıç	22	64,7	12	35,3	22	55,0	18	45,0	0,718	0,397	9	56,3	7	43,7	13	72,2	5	27,8	0,946	0,331
Son	24	70,6	10	29,4	-	-	-	-	-	-	10	62,5	6	37,5	14	77,8	4	22,2	0,952	0,329

*p<0,05, Ki-kare testi uygulanmıştır.
(-) HOMA skorunun olmaması durumunu belirtir.

4.7. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorları

Bireylerin Gensini ile SYNTAX skorları Çizelge 4.20'de verilmiştir. SYNTAX skor sınıflamasına göre vaka grubundaki katılımcıların %97,1'inin, kontrol grubundakilerin ise %100'ünün düşük skor aralığında olduğu görülürken, hem vaka ve kontrol grupları arasında hem de Grup V-1 ve Grup V-2 arasında SYNTAX skor sınıflaması bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gensini ve SYNTAX skor ortalamaları ise vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). Gensini ve SYNTAX skor ortalamaları açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.20. Bireylerin Gensini ve SYNTAX skorları

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)			Grup V-1 (n:16)		Grup V-2 (n:18)		
SYNTAX Skor Sınıflaması	**S**	%	S	%	χ^2/p	S	%	S	%	χ^2/p
Düşük (0-22)	33	97,1	40	100,0	χ^2 =1,193 P=0,459	15	93,8	18	100,0	$\chi^{2=}$ 1,159 p=0,282
Orta (23-32)	1	2,9	0	0		1	6,3	0	0	
Yüksek (≥33)	0	0	0	0		0	0	0	0	
SYNTAX ve Gensini Skoru	X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst		X̄±SS	Alt-Üst	X̄±SS	Alt-Üst	
SYNTAX Skoru	6,97±6,57	0,00-27,50	0,00±0,00	0,00-0,00	**p=0,000***	6,37±7,44	0,00-27,50	7,50±5,85	0,00-20,00	p=0,625
Gensini Skoru	23,76±19,40	0,00-64,00	1,61±2,53	0,00-12,00	**p=0,000***	20,72±18,00	0,00-52,00	26,47±20,69	0,00±64,00	p=0,396

*p<0,05,Ki-kare testi, Independent Sample-t ve Mann-Whitney U testi

4.8. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Katılımcıların fiziksel aktivite durumları Çizelge 4.21'de ve fiziksel aktivite düzeylerini yapma sürelerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.22'de sunulmuştur. Vaka grubundaki katılımcıların %88,2'si, kontrol grubundakilerin ise %90'ı hafif şiddette fiziksel aktivite yapmaktadır. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri ve yapma süreleri ile hastalık durumları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.21. Bireylerin fiziksel aktivite durumlarının dağılımı

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)			
	S	%	S	%	χ^2	p
Şiddetli fiziksel aktivite	2	5,9	3	7,5	0,076	0,782
Orta şiddette fiziksel aktivite	2	5,9	2	5,0	0,028	0,867
Hafif şiddette fiziksel aktivite	30	88,2	36	90,0	0,059	0,808

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Çizelge 4.22. Bireylerin fiziksel aktivite süreleri

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		
Değişkenler	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	Z/p
Şiddetli fiziksel aktivite					
gün/hafta	0,23±0,99	0,00-5,00	0,1±0,38	0,00-2,00	Z=-0,199
					P=0,842
dakika/gün	2,20±10,53	0,00-60,00	2,75±9,87	0,00-40,00	Z=-0,274
					P=0,784
Orta şiddette fiziksel aktivite					
gün/hafta	0,12±0,54	0,00-3,00	0,07±0,35	0,00-2,00	Z=-0,180
					P=0,857
dakika/gün	1,77±8,06	0,00-45,00	0,88±4,79	0,00-30,00	Z=-0,194
					P=0,846
Hafif şiddette fiziksel aktivite					
gün/hafta	3,82±2,40	0,00-7,00	4,23±2,50	0,00-7,00	Z=-0,726
					P=0,468
dakika/gün	15,74±12,68	0,00-60,00	19,13±15,44	0,00-60,00	Z=-1,189
					P=0,234
Oturarak vakit	465,88±150,68	180,00-720,00	427,50±172,50	180,00-780,00	Z=-1,243
geçirilen dakika/gün					P=0,214

Mann-Whitney U testi

4.9. Vaka Grubundaki Bireylerin MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi Genel Skoru

Vaka grubundaki bireylerin MacNew anketi genel skorunun değerlendirilmesi Çizelge 4.23'de verilmiştir. Grup V-1'deki bireylerin genel skor ortalamasının 5,23±1,01, Grup V-2'deki bireylerin genel skor ortalamasının ise 5,52±0,66 olduğu görülmektedir. MacNew anketi genel skorlaması açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.23. Vaka grubundaki bireylerin MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi verileri

	Grup V-1 (n:16)		Grup V-2 (n:18)		
MacNew	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	$\bar{X}$±SS	Alt-Üst	p
Genel Skor	5,23±1,01	3,30-6,59	5,52±0,66	3,70-6,48	0,329

Independent Sample-t testi

4.10. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Diyetle Günlük Alınan Enerji ve Bazı Besin Ögeleri Arasındaki İlişki

4.10.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişki

Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri ile çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve bazı besin ögeleri arasındaki ilişki Çizelge 4.24'de verilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin diyetle E vitamini (mg) (r=-0,377; p<0,05) alımları ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcıların ise diyetle C vitamini (mg) (r=0,422;p<0,05), kalsiyum (mg) (r=0,374; p<0,05) ve potasyum (mg) (r=0,375; p<0,05) alımları ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Grup V-1'deki bireylerin çalışma öncesi diyetle protein (%) (r=0,555; p<0,05) alımları ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüşken, Grup V-2'deki bireylerde diyetle B_1 vitamini (mg) (r=-0,598; p<0,05), B_6 vitamini (mg) (r=-0,562; p<0,05), folat (mcg) (r=-0,617; p<0,05), magnezyum (mg) (r=-0,573; p<0,05), potasyum (mg) (r=-0,651; p<0,05), fosfor (mg) (r=-0,479; p<0,05) ve demir

(mg) ($r=-0,729$; $p<0,05$) alımları ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çizelge 4.24. Bireylerin başlangıçtaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı ile ilişkisi

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		Grup V-1 Başlangıç (n:16)		Grup V-2 Başlangıç (n:18)	
Enerji ve Besin Ögeleri	r	p	r	p	r	p	r	p
Enerji (kkal)	-0,073	0,681	0,043	0,794	-0,078	0,774	-0,073	0,773
Enerji (kkal/kg)	-0,148	0,402	-0,207	0,200	-0,340	0,197	-0,025	0,921
Karbonhidrat (g)	0,021	0,981	-0,053	0,747	-0,070	0,795	0,102	0,687
Karbonhidrat (%)	0,141	0,426	-0,129	0,426	0,002	0,993	0,209	0,405
Toplam Posa (g)	-0,183	0,301	0,072	0,660	0,095	0,725	-0,420	0,082
Çözünür Posa (g)	-0,011	0,950	0,028	0,862	0,264	0,323	-0,255	0,306
Çözünmez Posa (g)	-0,186	0,293	0,081	0,620	0,053	0,846	-0,372	0,129
Protein (g)	-0,025	0,887	0,090	0,581	0,142	0,601	-0,133	0,598
Protein (g/kg)	-0,118	0,507	-0,171	0,292	-0,178	0,508	-0,085	0,736
Protein (%)	0,136	0,444	0,038	0,818	0,555	**0,026***	-0,104	0,680
Hayvansal Protein (g)	0,011	0,953	0,173	0,286	0,182	0,500	-0,068	0,789
Hayvansal Protein (%)	0,102	0,564	0,194	0,230	0,170	0,530	0,059	0,817
Bitkisel protein (g)	-0,073	0,681	-0,105	0,517	0,032	0,906	-0,222	0,375
Bitkisel Protein (%)	-0,102	0,564	-0,194	0,230	-0,170	0,530	-0,059	0,817
Toplam Yağ (g)	-0,179	0,312	0,105	0,518	-0,157	0,562	-0,219	0,384
Toplam Yağ (%)	-0,203	0,250	0,131	0,419	-0,247	0,356	-0,193	0,443
Doymuş yağ asitleri (%)	0,250	0,153	0,106	0,514	0,220	0,414	0,264	0,290
TDYA (%)	-0,288	0,099	0,176	0,278	-0,312	0,239	-0,291	0,241
ÇDYA (%)	-0,314	0,071	-0,039	0,810	-0,377	0,150	-0,301	0,225
Kolesterol (mg)	-0,220	0,210	0,084	0,606	-0,364	0,166	-0,147	0,561

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi

Çizelge 4.24. (devam) Bireylerin başlangıçtaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı ile ilişkisi

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		Grup V-1 Başlangıç (n:16)		Grup V-2 Başlangıç (n:18)	
Enerji ve Besin Ögeleri	r	p	r	p	r	p	r	p
omega-3 yağ asitleri (g)	-0,074	0,678	0,227	0,159	-0,033	0,905	-0,194	0,440
omega-6 yağ asitleri (g)	-0,286	0,101	-0,048	0,768	-0,316	0,232	-0,273	0,274
omega-6/omega-3	-0,253	0,148	-0,220	0,173	-0,285	0,284	-0,241	0,336
A vitamini (mcg)	-0,124	0,484	-0,134	0,411	0,258	0,335	-0,177	0,481
E vitamini (mg)	-0,377	**0,028***	-0,093	0,567	-0,430	0,097	-0,351	0,154
B_1 vitamini (mg)	-0,330	0,057	0,092	0,574	0,033	0,903	-0,598	**0,009***
B_2 vitamini (mg)	-0,146	0,409	0,173	0,285	0,298	0,262	-0,427	0,077
Niasin (mg)	-0,100	0,575	0,134	0,411	0,139	0,608	-0,242	0,333
B_6 vitamini (mg)	-0,191	0,280	0,235	0,144	0,199	0,461	-0,562	**0,015***
B_{12} vitamini (mcg)	0,115	0,517	-0,134	0,411	0,338	0,200	-0,010	0,967
Folat (mcg)	-0,308	0,076	0,037	0,820	0,062	0,821	-0,617	**0,006***
C vitamini (mg)	-0,069	0,700	0,422	**0,007***	0,194	0,472	-0,455	0,058
Kalsiyum (mg)	0,045	0,801	0,374	**0,017***	0,368	0,160	-0,270	0,278
Magnezyum (mg)	-0,139	0,433	0,219	0,175	0,243	0,364	-0,573	**0,013***
Potasyum (mg)	-0,256	0,144	0,375	**0,017***	0,193	0,475	-0,651	**0,003***
Fosfor (mg)	-0,118	0,505	0,173	0,284	0,239	0,373	-0,479	**0,044***
Demir (mg)	-0,230	0,192	0,236	0,143	0,219	0,415	-0,729	**0,001***
Çinko (mg)	0,025	0,887	0,227	0,159	0,240	0,370	-0,182	0,470
Bakır (mg)	-0,195	0,270	-0,104	0,525	-0,094	0,729	-0,379	0,120
Selenyum (mcg)	-0,308	0,076	0,142	0,383	-0,428	0,098	-0,256	0,306

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi

4.10.2. Vaka grubundaki bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişki

Bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları ile çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve bazı besin ögeleri arasındaki ilişki Çizelge 4.25'de gösterilmiştir.

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle çözülmez posa (g) ($r=-0,528$; $p<0,05$), protein (g) ($r=-0,590$; $p<0,05$), protein (g/kg) ($r=-0,543$; $p<0,05$), hayvansal protein (g) ($r=-0,646$; $p<0,05$), toplam yağ (g) ($r=-0,524$; $p<0,05$), E vitamini (mg) ($r=-0,542$; $p<0,05$), B_2 vitamini (mg) ($r=-0,553$; $p<0,05$), niasin (mg) ($r=-0,651$; $p<0,05$), fosfor (mg) ($r=-0,640$; $p<0,05$) ve çinko (mg) ($r=-0,542$; $p<0,05$) alımları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Grup V-2'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle protein (g) ($r=-0,587$; $p<0,05$) protein (%) ($r=-0,556$; $p<0,05$), hayvansal protein (g) ($r=-0,492$; $p<0,05$) ve folat (mcg) ($r=-0,514$; $p<0,05$) alımları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çizelge 4.25. Vaka grubundaki bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı ile ilişkisi

Enerji ve Besin Ögeleri	Grup V-1 (n:16)		Grup V-2 (n:18)	
	r	p	r	p
Enerji (kkal)	-0,403	0,122	-0,265	0,287
Enerji (kkal/kg)	-0,404	0,120	-0,082	0,745
Karbonhidrat (g)	-0,226	0,401	-0,229	0,360
Karbonhidrat (%)	0,202	0,452	-0,060	0,813
Toplam Posa (g)	-0,470	0,066	-0,163	0,519
Çözünür Posa (g)	-0,256	0,338	-0,126	0,618
Çözünmez Posa (g)	-0,528	**0,036***	-0,110	0,664
Protein (g)	-0,590	**0,016***	-0,587	**0,017***
Protein (g/kg)	-0,543	**0,030***	-0,346	0,159
Protein (%)	-0,123	0,650	-0,556	**0,017***
Hayvansal Protein (g)	-0,646	**0,007***	-0,492	**0,038***
Hayvansal Protein (%)	-0,161	0,552	-0,227	0,366
Bitkisel protein (g)	-0,391	0,135	-0,456	0,057
Bitkisel Protein (%)	0,161	0,552	0,227	0,366
Toplam Yağ (g)	-0,524	**0,037***	0,151	0,550
Toplam Yağ (%)	-0,193	0,474	0,307	0,216
Doymuş yağ asitleri (%)	0,025	0,927	0,259	0,300
TDYA (%)	-0,208	0,439	0,377	0,123
ÇDYA (%)	-0,208	0,440	0,198	0,431
Kolesterol (mg)	-0,222	0,408	-0,142	0,574
omega-3 yağ asitleri (g)	-0,118	0,663	0,161	0,524
ome-6 yağ asitleri (g)	-0,471	0,065	0,038	0,881
omega-6 / omega-3	-0,124	0,648	-0,077	0,762
A vitamini (mcg)	-0,094	0,728	-0,468	0,050
E vitamini (mg)	-0,542	**0,030***	-0,305	0,219
B_1 vitamini (mg)	-0,493	0,052	-0,302	0,223
B_2 vitamini (mg)	-0,553	**0,026***	-0,277	0,266
Niasin (mg)	-0,651	**0,006***	-0,480	0,044
B_6 vitamini (mg)	-0,331	0,210	-0,248	0,321
B_{12} vitamini (mcg)	0,025	0,926	0,044	0,861
Folat (mcg)	-0,192	0,475	-0,514	**0,029***
C vitamini (mg)	-0,101	0,709	-0,203	0,419
Kalsiyum (mg)	-0,448	0,082	-0,265	0,287
Magnezyum (mg)	-0,488	0,055	0,059	0,815
Potasyum (mg)	-0,300	0,259	-0,351	0,154
Fosfor (mg)	-0,640	**0,008***	-0,320	0,196
Demir (mg)	-0,423	0,103	-0,368	0,133
Çinko (mg)	-0,542	**0,030***	-0,305	0,219
Bakır (mg)	-0,483	0,058	-0,253	0,311
Selenyum (mcg)	-0,058	0,831	-0,380	0,120

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi

4.11. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişki

Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri ile çalışma başlangıcındaki bazı parametreler arasındaki ilişki Çizelge 4.26'da verilmiştir. Çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylere ait veriler incelendiğinde bel çevresi (cm) ($r=0,257$; $p<0,05$), kalça çevresi (cm) ($r=0,214$; $p<0,05$), bel/boy oranı ($r=0,249$; $p<0,05$), gensini ($r=0,295$; $p<0,05$) ve SYNTAX skoru ($r=0,250$; $p<0,05$) ile çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Vaka grubundaki bireylerde bel çevresi (cm) ($r=0,345$; $p<0,05$), kalça çevresi (cm) ($r=0,368$; $p<0,05$), bel/boy oranı ($r=0,445$; $p<0,05$) ile çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülürken, serum kalsiyum (mg/dL) ($r=-0,348$; $p<0,05$) düzeyleri ile negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin ise vücut kas kütlesi (kg) ($r=0,337$; $p<0,05$) ve serum hs-TnT (ng/mL) ($r=0,364$; $p<0,05$) düzeyleri ile serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri ile çalışma başlangıcındaki diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.26. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeylerinin çalışma başlangıcındaki bazı parametrelerle ilişkisi

Parametreler	Çalışma Başlangıcında KAH Olan Tüm Bireyler (n=47)		Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,203	0,060	-0,053	0,768	0,271	0,091
Vücut ağırlığı (kg)	0,179	0,096	0,191	0,280	0,317	0,047
BKİ (kg/m^2)	0,172	0,110	0,268	0,125	0,226	0,160
Bel çevresi (cm)	0,257	**0,016***	0,345	**0,045***	0,272	0,090
Kalça çevresi (cm)	0,214	**0,046***	0,368	**0,032***	0,270	0,092
Bel/kalça	0,069	0,523	0,080	0,652	0,135	0,405
Bel/boy	0,249	**0,021***	0,445	**0,009***	0,192	0,236
Boyun çevresi (cm)	0,107	0,324	0,240	0,171	0,192	0,235
Vücut yağ oranı (%)	0,190	0,079	0,309	0,076	0,180	0,267
Vücut kas kütlesi (kg)	0,116	0,286	0,035	0,845	0,337	**0,034***
Vücut su miktarı (%)	-0,176	0,102	-0,248	0,156	-0,172	0,287
Gensini skoru	0,295	**0,006***	-0,190	0,283	0,157	0,335
SYNTAX Skoru	0,250	**0,019***	-0,164	0,355	-	-
HOMA-IR	0,196	0,069	0,038	0,833	-0,087	0,595
Serum total kolesterol (mg/dL)	0,002	0,988	0,036	0,839	0,016	0,924
Serum LDL-K (mg/dL)	0,036	0,739	-0,067	0,708	-0,046	0,776
Serum HDL-K (mg/dL)	0,029	0,789	-0,096	0,588	-0,059	0,718
Serum trigliserit (mg/dL)	-0,064	0,554	-0,122	0,491	-0,045	0,784
Serum CRP (mg/L)	0,043	0,691	0,080	0,651	0,201	0,214
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	0,103	0,341	-0,001	0,994	0,264	0,099
Serum açlık insülini (µIU/mL)	0,117	0,280	-0,088	0,622	-0,131	0,422
Serum adiponektin (µg/mL)	-0,006	0,958	0,061	0,730	0,161	0,321
Serum fosfor (mg/dL)	0,014	0,897	0,029	0,869	0,165	0,308
Serum kalsiyum (mg/dL)	-0,150	0,165	-0,348	**0,044***	-0,083	0,609
Serum hs-TnT (ng/mL)	-0,114	0,293	-0,024	0,891	0,364	**0,023***

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi
(-) Kontrol grubundaki bütün katılımcılarda SYNTAX skoru sıfır olduğu için değerlendirilememiştir.

4.12. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Adiponektin Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişki

Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum adiponektin (µg/mL) düzeyleri ile çalışma başlangıcındaki bazı parametreler arasındaki ilişki Çizelge 4.27'de verilmiştir.

Çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylere ait veriler incelendiğinde serum açlık kan glikozu (mg/dL) ($r=-,314$; $p<0,05$) ile çalışma başlangıcındaki serum adiponektin (µg/mL) düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Vaka grubundaki bireylerde boyun çevresi (cm) ($r=-0,367$; $p<0,05$), vücut kas kütlesi (kg) ($r=-0,345$; $p<0,05$) ve serum açlık kan glikozu (mg/dL) ($r=-0,448$; $p<0,05$) ile çalışma başlangıcındaki serum adiponektin (µg/mL) düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum adiponektin (µg/mL) düzeyleri ile çalışma başlangıcındaki diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.27. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum adiponektin düzeylerinin çalışma başlangıcındaki bazı parametrelerle ilişkisi

	Çalışma Başlangıcında KAH Olan Bütün Bireyler (n=47)		Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)	
Parametreler	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,081	0,587	0,066	0,709	0,121	0,459
Vücut ağırlığı (kg)	-0,145	0,331	-0,271	0,120	0,085	0,603
BKİ (kg/m^2)	-0,168	0,260	-0,301	0,084	0,009	0,954
Bel çevresi (cm)	0,048	0,748	-0,159	0,370	0,114	0,484
Kalça çevresi (cm)	0,185	0,212	0,038	0,831	0,159	0,326
Bel/kalça	-0,145	0,331	-0,290	0,096	-0,012	0,942
Bel/boy	0,054	0,723	-0,165	0,358	0,085	0,600
Boyun çevresi (cm)	-0,291	0,048	-0,367	**0,033***	0,050	0,760
Vücut yağ oranı (%)	0,015	0,921	-0,265	0,130	-0,006	0,971
Vücut kas kütlesi (kg)	-0,306	0,036	-0,345	**0,046***	-0,051	0,757
Vücut su miktarı (%)	-0,036	0,811	0,209	0,236	0,021	0,896
Gensini skoru	0,060	0,690	-0,087	0,625	-0,206	0,203
SYNTAX Skoru	0,245	0,097	0,047	0,792	-	-
HOMA-IR	-0,017	0,908	-0,099	0,578	-0,182	0,262
Serum total kolesterol (mg/dL)	-0,112	0,452	-0,107	0,548	-0,135	0,408
Serum LDL-K (mg/dL)	-0,144	0,335	-0,199	0,258	-0,036	0,827
Serum HDL-K (mg/dL)	0,203	0,171	0,307	0,078	0,144	0,375
Serum trigliserit (mg/dL)	-0,170	0,253	-0,120	0,499	-0,166	0,307
Serum CRP (mg/L)	-0,008	0,956	-0,109	0,538	0,235	0,144
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	-0,314	**0,031***	-0,448	**0,008***	0,199	0,219
Serum açlık insülini (µIU/mL)	0,013	0,928	-0,057	0,747	-0,222	0,168
Serum fosfor (mg/dL)	0,077	0,607	0,086	0,630	-0,115	0,479
Serum kalsiyum (mg/dL)	-0,151	0,312	-0,182	0,303	-0,211	0,191
Serum hs-TnT (ng/mL)	-0,027	0,855	-0,036	0,842	0,269	0,098

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi
(-) Kontrol grubundaki bütün katılımcılarda SYNTAX skoru sıfır olduğu için değerlendirilememiştir.

4.13. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorlarının Çalışma Başlangıcındaki Bazı Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Bireylerin gensini ve SYNTAX skorlarının çalışma başlangıcındaki bazı antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi Çizelge 4.28'de gösterilmiştir.

Vaka grubundaki bireylerin serum hs-TnT (ng/mL) ($r=0,382$; $p<0,05$) düzeyleri ile gensini skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Vaka grubundaki katılımcıların serum total kolesterol (mg/dL) ($r=-0,383$; $p<0,05$) ile SYNTAX skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuşken, serum CRP (mg/dL) ($r=0,464$; $p<0,05$) ve serum açlık kan glikozu (mg/dL) ($r=$; $p<0,05$) ile SYNTAX skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çizelge 4.28. Bireylerin gensini ve SYNTAX skorlarının çalışma başlangıcındaki bazı antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

	Gensini				SYNTAX			
	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)		Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)	
Parametreler	r	p	r	p	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	-0,077	0,667	0,010	0,951	-0,251	0,153	-	-
BKİ (kg/m^2)	-0,010	0,954	0,044	0,790	-0,203	0,251	-	-
Bel çevresi (cm)	-0,088	0,621	0,020	0,901	-0,076	0,668	-	-
Boyun çevresi (cm)	0,024	0,895	0,001	0,994	-0,215	0,221	-	-
Vücut yağ oranı (%)	0,113	0,525	0,038	0,816	0,128	0,470	-	-
Vücut kas kütlesi (kg)	-0,056	0,753	0,074	0,649	-0,238	0,175	-	-
Vücut su miktarı (%)	-0,128	0,472	-0,074	0,652	-0,163	0,356	-	-
HOMA-IR	0,211	0,231	-0,088	0,588	0,256	0,144	-	-
Serum fetuin-A (ng/mL)	-0,190	0,283	0,157	0,335	-0,164	0,355	-	-
Serum total kolesterol (mg/dL)	-0,150	0,396	-0,205	0,204	-0,383	**0,025***	-	-
Serum LDL-K (mg/dL)	-0,029	0,872	-0,250	0,120	-0,245	0,163	-	-
Serum HDL-K (mg/dL)	-0,035	0,843	-0,284	0,075	0,040	0,820	-	-
Serum trigliserit (mg/dL)	-0,217	0,218	-0,016	0,922	-0,286	0,101	-	-
Serum CRP (mg/L)	0,210	0,232	-0,017	0,918	**0,464**	**0,006***	-	-
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	0,308	0,076	0,034	0,836	**0,426**	**0,012***	-	-
Serum açlık insülini (µIU/mL)	0,178	0,314	-0,100	0,541	0,166	0,348	-	-
Serum adiponektin (µg/mL)	-0,087	0,625	-0,206	0,203	0,047	0,792	-	-
Serum fosfor (mg/dL)	-0,096	0,589	0,076	0,641	-0,070	0,696	-	-
Serum kalsiyum (mg/dL)	-0,098	0,580	-0,117	0,473	0,031	0,860	-	-
Serum hs-TnT (ng/mL)	0,382	**0,026***	-0,056	0,733	0,298	0,087	-	-

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi

(-) Kontrol grubundaki bütün katılımcılarda SYNTAX skoru sıfır olduğu için değerlendirilememiştir.

4.14. Bireylerin Kafein Tüketim Sıklığından Elde Edilen Kafein Alım Miktarlarının Çalışma Başlangıcındaki Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Bireylerin kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarları ile çalışma başlangıcındaki bazı biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Çizelge 4.29'da gösterilmiştir.

Vaka grubundaki bireylerde çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) ($r=0,444$; $p<0,05$) düzeyleri ile kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuşken; serum HDL-K (mg/dL) ($r=-0,428$; $p<0,05$) düzeyleri ile kafein alım miktarları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Kontrol grubunda ise çalışma başlangıcındaki serum açlık kan glikozu (mg/dL) ($r=-0,318$; $p<0,05$) ile kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Çizelge 4.29. Bireylerin kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarlarının çalışma başlangıcındaki bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

	Vaka Grubu (n:34)		Kontrol Grubu (n:40)	
Parametreler	r	p	r	p
Serum fetuin-A (ng/mL)	0,444	**0,008***	-0,036	0,824
Serum total kolesterol (mg/dL)	-0,128	0,471	0,111	0,496
Serum LDL-K (mg/dL)	-0,053	0,768	0,003	0,987
Serum HDL-K (mg/dL)	-0,428	**0,012***	0,065	0,689
Serum trigliserit (mg/dL)	0,050	0,781	0,199	0,218
Serum CRP (mg/L)	0,132	0,457	0,050	0,759
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	-0,053	0,765	-0,318	**0,045***
Serum açlık insülini (µIU/mL)	-0,023	0,896	-0,289	0,071
Serum adiponektin (µg/mL)	0,021	0,908	-0,046	0,780
Serum fosfor (mg/dL)	0,139	0,431	0,294	0,066
Serum kalsiyum (mg/dL)	-0,137	0,441	0,088	0,591
Serum hs-TnT (ng/mL)	0,220	0,211	-0,141	0,390

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi
(-) Kontrol grubundaki bütün katılımcılarda SYNTAX skoru sıfır olduğu için değerlendirilememiştir.

4.15. Vaka Grubundaki Bireylerin Çalışma Sürecinde Suplemantasyon ve/veya Diyetle Günlük Aldıkları Toplam Omega-3 Miktarının Bazı Parametrelerle İlişkisi

Vaka grubundaki bireylerin çalışma sürecinde suplemantasyon ve/veya diyetle günlük aldıkları toplam omega-3 miktarı ile bazı parametreler arasındaki ilişki Çizelge 4.30'da verilmiştir.

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki vücut ağırlığı (kg) ($r= -0,509$; $p<0,05$), BKİ (kg/m^2) ($r= -0,519$; $p<0,05$) ve vücut kas kütlesi (kg) ($r=-0,553$; $p<0,05$) ile çalışma sürecinde suplemantasyon ve/veya diyetle günlük aldıkları toplam omega-3 miktarı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çizelge 4.30. Vaka grubundaki bireylerin çalışma sürecinde suplemantasyon ve/veya diyetle günlük aldıkları toplam omega-3 miktarının çalışma sonundaki bazı parametrelerle ilişkisi

	Grup V-1		Grup V-2	
Parametreler	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	**-0,509**	**0,044***	0,091	0,720
BKİ (kg/m^2)	**-0,519**	**0,039***	0,067	0,791
Bel çevresi (cm)	-0,329	0,214	0,117	0,643
Boyun çevresi (cm)	-0,462	0,072	0,050	0,842
Vücut yağ oranı (%)	-0,056	0,838	0,075	0,766
Vücut kas kütlesi (kg)	**-0,553**	**0,026***	0,076	0,765
Vücut su miktarı (%)	-0,127	0,640	-0,100	0,692
HOMA-IR	-0,234	0,384	0,227	0,365
Serum fetuin-A (ng/mL)	-0,118	0,663	0,161	0,524
Serum total kolesterol (mg/dL)	0,174	0,520	-0,202	0,421
Serum LDL-K (mg/dL)	0,135	0,619	0,138	0,586
Serum HDL-K (mg/dL)	0,281	0,292	-0,121	0,634
Serum trigliserit (mg/dL)	-0,010	0,969	-0,279	0,262
Serum CRP (mg/L)	-0,116	0,668	-0,290	0,243
Serum açlık kan glikozu (mg/dL)	-0,073	0,787	-0,249	0,319
Serum açlık insülini (µIU/mL)	-0,198	0,463	0,249	0,319
Serum adiponektin (µg/mL)	0,222	0,409	0,264	0,291
Serum fosfor (mg/dL)	-0,249	0,353	-0,114	0,652
Serum kalsiyum (mg/dL)	-0,136	0,616	0,043	0,864
Serum hs-TnT (ng/mL)	-0,364	0,166	-0,222	0,375

*p<0,05, Pearson ve Spearman korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH), ülkemizde ve tüm dünyada başta gelen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve prevalansı giderek artmaktadır [5, 6]. Patofizyolojisi oldukça karmaşık olan KAH'nın altta yatan mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir [11]. Serum fetuin-A konsantrasyonları ve KAH arasındaki ilişki de araştırılan konulardan biri olup, fetuin-A ile KAH arasındaki ilişkinin varlığı ve yönü hâlâ tartışılmaktadır. Bu çalışma koroner arter hastalarında serum fetuin-A düzeyini ve omega-3 besin takviyesinin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür.

5.1. Bireylere Ait Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi

İleri yaş KAH için en önemli kontrol edilemeyen risk faktörleri arasında yer almaktadır. Koroner arter hastalığı gelişme riski erkeklerde >45 yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır [94]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü çalışmada, erkek bireylerde KKH prevalansının 55-64 yaş arasında %10,9, 65-74 yaş arasında %18,3 ve 75 yaş üzerinde %19,6 olarak saptanmış olması, ülkemizde de KKH prevalansının yaşla beraber arttığını göstermektedir [6]. Bu çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının ortalaması; vaka grubunda 57,44±7,89 yıl, kontrol grubunda 54,95±7,69 yıldır ($p>0,05$). Bireylerin büyük çoğunluğu 35-55 yaş (yıl) aralığında (vaka grubu: %79,4; kontrol grubu: %77,5) bulunmaktadır (Bkz. Çizelge 4.1). Çalışmada, kontrol grubundaki bireylerin yaşları vaka grubundaki bireylere benzer olarak seçilmiştir (Bkz. Şekil 3.1). Bu nedenle katılımcıların yaşları ile KAH varlığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmamasını beklenilen bir durumdur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1).

Medeni durum ve KVH gelişim riski arsındaki ilişkinin araştırılması amaçlı 35 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, medeni durumun kardiyovasküler sağlık üzerinde etkili olabileceği ve evli bireylerin KVH gelişim riskinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etkinin evli bireylerin bekâr bireylere göre daha sağlıklı yemek yemeleri, daha iyi uyumaları ve daha iyi finansal durumlarının olmalarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir [371]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre; araştırmaya katılan erkeklerin %32,3'ü hiç evlenmemiş, %64,8'i ise evlidir [372]. Bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin %88,2'si evli iken, kontrol grubundakilerin %95,0'ı

evlidir. Literatüre benzer bir şekilde kontrol grubundaki bireylerin daha büyük oranının evli olduğu, ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1).

Sosyodemografik özelliklerden biri olan eğitim düzeyinin genel sağlığı etkileyebileceği bilinmektedir. [373]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre; araştırmaya katılan erkeklerde okuryazar olmayanlar %2,1 iken, %26,2'si lise ve dengi ve %22,6'sı ise yükseköğrenim mezunudur [372]. Yapılan bu çalışmada eğitim düzeyinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı ($p>0,05$) ve eğitim durumlarının ülkemizin genel eğitim düzeyinden yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Çizelge 4.1).

Dünya Sağlık Örgütü, 2016'da dünya çapında 3.1 milyar kişinin alkol kullandığını ve alkol tüketimine bağlı 3 milyon (tüm ölümlerin %5,3'ü) kişinin öldüğünü bildirmektedir. Artmış alkol tüketimi birçok hastalıkta olduğu gibi KVH hastalıklar için de bir risk faktörüdür [374]. Larsson ve diğerlerinin (2020) alkol tüketiminin KVH üzerindeki rolünü araştırdıkları çalışmada, yüksek alkol tüketimi ile KVH arasında nedensel bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) [375]. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (TEKHARF) sonuçlarına göre erkeklerin %23'ü alkol kullanırken, kadınların %4'ü alkol kullanmaktadır [376]. Bu çalışmanın verileri değerlendirildiğinde; vaka grubundakilerin %11,8'i, kontrol grubundakilerin ise %15,0'ının alkol kullandığı saptanmıştır. Alkol tüketim durumları bakımından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1). Yüksek miktarlarda alkol tüketiminin kalp sağlığı üzerindeki zararlı etkileri tartışmasızdır. Ancak alkol tüketiminin kalp sağlığı üzerindeki olası olumsuz ve olumlu etkilerinin doza ve tüketilen alkolün türüne bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir [377]. Bu çalışmada alkol tüketen birey sayısının az olması sebebiyle alkollü içeceğin türü ve miktarı ile KAH gelişim riski arasındaki ilişkiye dair bir değerlendirilme yapılamamaktadır.

Sigara içimi ile alınan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oksidatif hasarı başlatarak ve antioksidan savunmayı azaltarak lipid peroksidasyonuna ve KAH gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir [88]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre; tütün ve mamülleri kullanım durumuna göre, herhangi bir tütün grubunu içenler erkeklerde %47,2 iken içilen tütünler içinde sigara %94 oranındadır [372]. Hipertansif 3800 bireyin değerlendirildiği bir çalışmada da KAH olan bireylerin %47'sinin,

KAH olmayan bireylerin ise %25'inin sigara içtiği saptanmıştır ($p<0,001$) [378]. Yapılan bu çalışmanın verileri incelendiğinde; sigara içme sıklığı vaka grubunda %44,1, kontrol grubunda ise %35,0'dır. Bu oranlar Türkiye geneli ile benzerlik göstermektedir. Bireylerin sigara içimi ortalamaları: vaka grubunda 20,33±12,31 adet/gün, kontrol grubunda ise 22,50±7,01'dir. Çalışmada, KAH olan bireylerin daha yüksek oranda, günlük olarak ise daha az miktarda sigara içtiği görülürken, bu farklılıklar anlamlı değildir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.1).

5.2. Hastalara Ait Hastalık Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Koroner arter hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olan pozitif aile öyküsünün [2], KAH gelişim riskini yaklaşık 1,5 ila 2,0 kat arttırdığı bildirilmektedir [379]. Ayrıca, pozitif aile öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre KAH gelişiminin daha erken yaşlarda olduğu belirtilmektedir [380]. Ceylan ve diğerlerinin (2011) ülkemizde gerçekleştirmiş olduğu bir çalışmada, 50 yaşından küçük hastalarda %48,5 oranıyla aile öyküsünün en önemli risk faktörlerinden biri olduğu tespit edilmiştir [381]. Mevcut çalışmada vaka grubundaki katılımcıların %67,6'sının, kontrol grubundakilerin ise %30'unun ailesinde KAH hikayesi olduğu ve gruplar arasında ailede KAH hikayesi durumu bakımından anlamlı istatistiksel farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.2). Ayrıca vaka grubundaki bireylerde ailede KAH olanların yakınlık derecesi açısından %50 oranıyla en fazla baba olduğu görülürken, kontrol grubunda ise dağılımın kendi içerisinde aynı oranlarda olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 4.2). Çalışmanın bu sonucu KAH gelişimi için aile öyküsünün, önemli risk faktörlerinden biri olduğunu desteklemektedir.

Endotel fonksiyonda bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol oynayan hipertansiyon, KAH gelişimindeki önemli risk faktörlerinden biridir [85, 86]. Göçer ve diğerlerinin (2020) 52 KAH olan ve 30 KAH olmayan bireyi değerlendirdikleri çalışmada, KAH olan bireylerde hipertansiyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) [382]. Doksan iki KKH olan ve 60 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da koroner kalp hastalarında hipertansiyon görülme sıklığının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur ($p<0,001$) [383]. Bu çalışmada hem vaka hem de kontrol grubunda %83,3 oranıyla hipertansiyon varlığı sistemik başka bir hastalık durumu içerisinde en yüksek orana sahiptir. İlaç kullanım nedenleri içerisinde de hem vaka hem de kontrol grubunda anti-hipertansif ilaç kullanımı en yüksek oranlara sahiptir (sırasıyla %83,4 ve

%86,6). Var olan sistemik hastalığın türü ve ilaç kullanım nedeni bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmektedir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.2). Ancak çalışmada örneklem sayısının az olmasının bu sonuçları etkileyebileceği ve gelecek çalışmalarda örneklem sayısı artırılarak aradaki ilişkinin değerlendirilmesi gerektiği göz ardı edilmemelidir.

5.3. Bireylerin Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Öğün sıklığının insan sağlığı üzerindeki etkileri henüz net değildir [384]. Batı kültüründe günlük besin alımının üç ana öğüne bölünmesi yaygın bir fikirken, ara öğün yapılıp yapılmaması ve yapılacaksa ara öğün sayısı hâlâ tartışmalı bir konudur [385]. EPIC (European Prospective Investigation into Cancer) çalışmasında günde bir veya iki öğün tüketenlere kıyasla altı veya daha fazla öğün tüketenlerin daha düşük konsantrasyonlarda total ve LDL kolesterol düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir [386]. Murphy ve diğerleri (1996) ise öğün sıkılığının serum lipid profili üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir etkisinin olmadığını saptamışlardır [387]. Chen ve diğerlerinin (2020) gerçekleştirdiği meta analizde düzenli olarak kahvaltı tüketiminin kardiyovasküler sağlık üzerinde koruyucu olabileceği ve KVH nedenli ölümleri azaltabileceği sonucuna varılmıştır [388]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre; 15 ve üzeri yaş erkek bireylerin öğle öğünü tüketimleri değerlendirildiğinde, %16,9'u öğle öğününü atlamaktadır. Öğle öğününü atlama nedeni olarak ilk 3 sırada, %23,2 ile "canı istemediği, iştahsız olma", %20,7 ile "geç kalkıyor" ve %19,8 ile "iki öğün yiyor" yer almaktadır [372]. Mevcut çalışmada, vaka grubundaki bireylerin %47,1'i, kontrol grubundaki bireylerin ise %52,5'i üç ana öğün yapmaktadır. Atlanan öğünün hem vaka hem de kontrol grubunda büyük çoğunlukla öğle öğünü olduğu ve öğün atlama nedeni olarak katılımcıların büyük çoğunluğunun "alışkanlıklarına uymaması" seçeneğini seçmiş oldukları görülmektedir. Bireylerin öğün sayısı, öğün atlama durumu, atlanan ana öğün ve öğün atlama nedeni ile hastalık durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.3). Bireylerin (katılımcıların tamamı 35 yaş üzeri ve önemli bir kısmı emekli/çalışmıyor) büyük çoğunluğunun güne geç başlama ve sabah kahvaltısını geç yapma alışkanlıkları, öğün atlamanın ve atlanan öğünün büyük oranda öğle öğünü olmasının temel nedeni olabilir.

Artmış tuz tüketiminin KVH'ların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [389]. Diyetle yüksek tuz tüketiminin sadece kan basıncını arttırmakla kalmayıp, endotel

disfonksiyonun ilerlemesinde ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede de rol oynayabileceği belirtilmektedir [390]. Dünya çapında ölümlerin önde gelen nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için WHO kişi başına günde 5 gramdan (yaklaşık 2 gr sodyum) daha az tuz tüketimini önermektedir [391]. Wang ve diğerlerinin (2020) toplam 616.905 katılımcıyı içeren 36 makaleyi değerlendirdikleri bir meta analizde, diyetteki sodyum alımındaki her 1 g'lık artışın kardiyovasküler hastalık riskini %6 kadar yükselttiği sonucuna varılmıştır [392]. Chen ve diğerlerinin (2019) sodyum kısıtlamasının kardiyovasküler sağlık üzerinde etkilerini değerlendirdikleri randomize kontrollü bir çalışmada, sodyum kısıtlamasının dolaşımda β-hydroxyisovalerate ve methionine sulfone metabolomiklerin seviyesini arttırarak sistolik ve diastolik kan basınçlarında düşüşler yaratabileceği tespit edilmiştir [393]. Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2019 verilerine göre; sofrada yemeğin tadına bakmadan tuz ekleyen 15 yaş ve üzeri erkek bireylerin durumu değerlendirildiğinde "Her zaman/tadına bakmadan eklerim" diyenlerin sıklığı %12,4'tür [372]. Bu çalışmaya katılan vaka grubundaki bireylerin yemeklerini %5,9 oranında tuzlu, kontrol grubundakilerin ise yemeklerini %10,0 oranında tuzlu tükettikleri bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubundaki bireylerin tuzsuz yemek tüketme alışkanlıkları sırasıyla %8,8 ve %25,0'dır. Ancak gruplar arasında bu oranlar anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Hem vaka hem de kontrol grubundaki katılımcıların büyük çoğunluğunun yemeklerin tadına bakmadan tuz atma alışkanlığının olmadığı (sırasıyla %76,5; %80,0) tespit edilmiştir. Vaka grubundaki bireylerin kontrol grubundakilere göre yemeklerini tuzlu tüketme oranlarının daha fazla ve tuzsuz yemek tüketme oranlarının ise daha düşük olduğu görülmektedir. Toplumsal düzeyde sağlıklı tuz kullanma alışkanlığının edinilmesi birçok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler hastalık riskinin düşürülmesi için de bilinen önemli diyetsel müdahalelerden biridir [392, 393].

Vücut su oranın akut veya kronik dehidrasyon nedeniyle yetersiz olması olarak tanımlanan hipohidrasyonun, kardiyovasküler sağlık üzerinde zararlı etkileri olabileceği belirtilmektedir. Özellikle düşük su tüketim alışkanlığının kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini arttırabileceği belirtilmektedir [394]. Gianfredi ve diğerlerinin (2017) gerçekleştirdiği bir meta analizde özellikle kalsiyum ve magnezyumu yüksek konsantrasyonda içeren içme suları tüketiminin KVH'ların gelişimine karşı koruyucu rol üstlenebileceği sonucuna varılmıştır [395]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre, 15 yaş ve üzeri erkek bireylerin günlük su tüketim ortalaması 1 766,4±1 039,56 mL'dir [372]. Mevcut çalışmada vaka ve kontrol grupta günlük su (sırasıyla 1

458,82±654,18; 1 800,00±778,23 mL) ve toplam sıvı (sırasıyla 2 491,18±804,67; 2 936,50±859,97 mL) alım miktarları incelendiğinde; bu alımların vaka grubunda daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.3). Bu sonuçlardan hareketle; vaka grupta düşük su ve total sıvı tüketim alışkanlığının, inflamasyonu indükleyerek, endotel fonksiyonunu azaltarak, arteriyel sertliği ve kan basıncını etkileyerek [394] KAH gelişim riskini arttırabileceği düşünülebilir. Bu nedenle kardiyovasküler sağlığın korunması için toplumdaki bireylere su tüketim alışkanlığının kazandırılması önem arz etmektedir.

5.4. Bireylerin Beden Kütle İndeksi, Antropometrik Ölçüm ve Bazı Vücut Bileşimi Analizlerinin Değerlendirilmesi

5.4.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizlerinin değerlendirilmesi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünya çapında obezite görülme sıklığı 1975'ten bu yana yaklaşık üç katına çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'unun hafif şişman (erkek: %39, kadın: %40) ve %13'ünün obez (erkek:%11, kadın:%15) olduğunu bildirmektedir [211]. Yüksek BKİ (kg/m^2), kardiyovasküler hastalıkların gelişime katkıda bulunacağı düşünülen, artmış sol ventriküler hipertrofi ve artmış serum trigliserit, glikoz, insulin ve inflamatuar markerler ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca yüksek BKİ (kg/m^2)'nin sistolik ve diastolik kan basınçları üzerinde yarattığı artışlar ile KVH riskini arttırabileceği bildirilmektedir [396, 397]. Larsson ve diğerlerinin (2020) 367 703 bireyin verilerini değerlendirdikleri çalışmada, yüksek BKİ (kg/m^2) artmış arteriyel darlık riski ile ilişkilendirilmiştir [396]. Daha küçük örneklemler ile gerçekleştirilen iki farklı kohort çalışmada da (3243 ve 5079 birey) BKİ (kg/m^2) ile arteriyel darlık riski arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir [398]. Singh ve diğerlerinin (2013) 50 KAH olan ve 50 KAH olmayan bireyi değerlendirdikleri çalışmada, KAH olan grupta BKİ (kg/m^2)'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur [399]. TURDEP-II çalışmasında 2009 yılında Türkiye'de erkek bireylerde obezite prevalansı %27,3 olarak tespit edilmiştir [400]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre; erkeklerde vücut ağırlığı ortalamaları 19 ve üzeri yaş için 80,9±15,18 kg ve BKİ ortalamaları 27,4±5,15 kg/m^2'dir. BKİ sınıflamasına göre ise bu grubun %1,1'si zayıf, %29,2'si normal, %43,4'ü fazla kilolu, %24,9'u obez, %1,4'ü ise morbid obezdir [372]. Mevcut çalışmada, çalışma başlangıcındaki vücut ağırlığı ve BKİ sırasıyla vaka grubunda ortalama 84,58±14,39 kg ve 28,32±3,97 kg/m^2, kontrol grubunda ise 84,72±16,37 kg ve 28,36±4,29 kg/m^2'dir (Bkz. Çizelge 4.4).

Ayrıca, vaka grubundaki bireylerin %47,1'i hafif şişman, %23,5'i I. derece obez ve %8,8'i II. derece obez; kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %52,5, %25,0 ve %7,5 olarak saptanmıştır. Çalışmadaki bireylerin çalışma başlangıcındaki ortalama vücut ağırlığı (kg), ortalama BKİ (kg/m^2) ve BKİ sınıflamalarına göre dağılımları açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5). Çalışmada, kontrol grubundaki bireylerin BKİ (kg/m^2)'leri vaka grubundaki bireylere benzer olarak seçilmiştir (Bkz. Şekil 3.1). Bu nedenle bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ile KAH varlığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması beklenilen bir durumdur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4). Ancak her iki grupta da çalışma başlangıcındaki vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ortalamalarının TBSA-2017'deki verilerden daha yüksek ve BKİ (kg/m^2) ortalamalarının normal aralığın üzerinde olduğu görülmektedir. Ayrıca, her iki gruptaki bireylerin büyük çoğunluğunun hafif şişman veya I. derece obez olduğu görülmektedir. Bu nedenle KVH başta olmak üzere birçok kronik hastalık için risk faktörü olduğu düşünülen yüksek vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2)'nin her iki gruptaki bireyler içinde normal aralıklara çekilmesini hedeflemek doğru bir yaklaşım olabilir. Özellikle abdominalde artan vücut yağı birikiminin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [2, 401].

Abdominal obezite ve KAH arasındaki mekanizmalar net olarak bilinmemekle birlikte, abdominal adipositlerden salgılanan serbest yağ asitlerinin doğrudan portal vene salınımına ve karaciğer dokusunu yüksek konsantrasyonlarda serbest yağ asitlerine maruz bırakmaya eğilimli olduğu bilinmektedir. Bu durumunda dislipidemi, hiperinsülinemi ve hipertansiyona neden olarak KAH gelişim riskini arttırabileceği düşünülmektedir [402]. Bununla birlikte, özellikle abdominal yağ dokusundan salgılanan bazı faktörlerin (adipokinler gibi) kronik hastalıkların gelişimi üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir [403]. Abdominal obezitenin değerlendirilmesinde BKİ (kg/m^2)'nin yetersiz kalması farklı antropometrik ölçümlerin kullanımını gerekli kılmaktadır [404]. Bel çevresi (cm), bel/kalça ve bel/boy oranı abdominal obezitenin ve KAH gelişim riskinin değerlendirilmesi amaçlı kullanılan önemli antropometrik ölçümlerdendir [378, 405, 406]. Hem subkutan hem de visseral yağı değerlendirmek için kullanılan bel çevresi (cm), ölçümü kolay ve epidemiyolojik çalışmalarda abdominal yağlanmanın değerlendirilmesi amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır [378, 407]. Visseral yağ ile güçlü bir şekilde ilişkili olması, hastalık riskini belirlemede antropometrik ölçümler içerisinde bel çevresinin kullanımını ön plana çıkarmaktadır [408]. Bel/kalça oranı da visseral yağı ve abdominal obeziteyi değerlendirmek amaçlı sıklıkla

kullanılan bir diğer antropometrik ölçümdür [405]. Bel/boy oranı da özellikle son yıllarda KAH gelişim riski ile ilişkisi değerlendirilen bir diğer önemli araştırma konusudur [405].

Dimitriadis ve diğerlerinin (2016) 3800 hipertansif hastayı 6 yıl süre ile takip ettikleri çalışmada, KAH olan bireylerin olmayan bireylere göre bel çevresi (cm) ölçümlerinin ($p<0,05$) ve bel/kalça oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) [378]. Başka bir çalışmada da bel/kalça oranının KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) [355]. Fontela ve diğerlerinin (2017) 161 KAH olan ve 2235 KAH olmayan bireyi değerlendirdikleri çalışmada ise gruplar arasında bel çevresi (cm) açısından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) [408]. Başka bir çalışmada ise, bel/boy oranının KAH riskini tayin etmede BKİ (kg/m^2) ve bel çevresi (cm) ölçümüne göre üstünlük sağladığı sonucuna varılmıştır [405]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre erkek bireylerde 19 yaş ve üzeri için bel çevresi ortalamaları; 95,7±13,04 cm, bel/boy oranı ortalamaları 0,56± 0,08 ve bel/kalça oranı 0,92±0,07'dir [372]. Bu çalışmada, çalışma başlangıcındaki bel çevresi (cm), bel/kalça ve bel/boy oranı ortalamaları sırasıyla vaka grubunda 106,37±11,23 cm, 0,98±0,05 ve 0,61±0,06 kontrol grubunda ise 106,28±13,19 cm, 0,99±0,06 ve 0,61±0,07 olarak bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4). Çalışma başlangıcında, bel çevresi >102 cm olanların ve bel/kalça oranı ≥0,90 olanların oranları ise sırasıyla vaka grubunda %58,8 ve %94,1; kontrol grubunda ise %62,5 ve %97,5'dir (Bkz. Çizelge 4.5). Vaka ve kontrol gruplarında bireylerin çalışma başlangıcındaki bel çevresi (cm), bel/kalça oranı ve bel/boy oranı sınıflamalarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.5). Çalışmada, kontrol grubundaki bireylerin BKİ'lerinin vaka grubundaki bireylere benzer olarak seçilmiş olması bu parametreler açısından gruplar arasında fark olmamasını etkilemiş olabilir. Kontrol grubundaki bireylerin bel çevresi (cm) ortalamalarının >102 cm, bel/kalça oranı ortalamalarının ≥0,90 ve bel/boy oranı ortalamalarının ≥0,5 olması bu gruptaki bireylerin de KVH başta olmak üzere kronik hastalıklar açısından risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle sağlığın iyileştirilmesi ve devamı için hem vaka hem de kontrol grubundaki bireylerde bel çevresi (cm), bel/kalça ve bel/boy oranları için belirtilen değerlerin altını hedeflemek doğru bir yaklaşım olabilir.

Boyun çevresinin erkeklerde >37 cm üzerindeki değerleri obezite için [409], ≥40 cm'nin üzerindeki değerleri ise kardiyovasküler hastalıklar için riskli olarak sınıflandırılmaktadır

[356]. Zen ve diğerlerinin (2012) 115 KAH ve 212 sağlıklı bireyi değerlendirdikleri çalışmada, boyun çevresinin (cm) KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) [355]. Koppad ve diğerleri de (2017), KAH risk tayininde boyun çevresi (cm) kullanımının BKİ (kg/m^2) kullanımına göre daha güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır [410]. Gerçekleştirilen bir meta analizde de artmış boyun çevresi (cm) artmış KAH riski ile ilişkilendirilmiştir ($p<0,05$) [411]. Yürütülen kesitsel bir çalışmada da, diğer antropometrik ölçümlere kıyasla boyun çevresinin (cm) KAH riskinin daha iyi bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır [406]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre erkek bireylerde 19 yaş ve üzeri için boyun çevresi ortalamaları; 39,2±3,42 cm'dir [372]. Mevcut çalışmada, çalışma başlangıcındaki boyun çevresi ortalamaları vaka grubunda 41,79±3,27 cm; kontrol grubunda ise 42,45±3,97 cm olarak bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.4). Çalışma başlangıcında boyun çevresi ≥40 cm olanların oranları ise sırasıyla vaka grubunda %79,4; kontrol grubunda ise %80,0'dir (Bkz. Çizelge 4.5). Boyun çevresi (cm) ortalaması ve boyun çevresi sınıflaması ile hastalık durumu arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5). Çalışma verileri boyun çevresi (cm) ile KAH gelişim riski arasında bir ilişki varlığını desteklememektedir. Ancak çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu göz ardı edilmemelidir. Boyun çevresi (cm) ve KAH gelişim riski arasındaki ilişkiye dair kesin yargılara varabilmek için yüksek örnekleme sahip daha fazla klinik çalışma gerçekleştirilmelidir.

Beden kütle indeksi (kg/m^2) obezitenin belirlenmesinde ve sağlığın değerlendirilmesinde önemli bir araç olmasına rağmen abdominal obezite ve KAH risk faktörlerinden biri olan vücut yağ yüzdesini her zaman doğru yansıtmamaktadır [412]. KAH gelişim riski üzerindeki olası etkileri göz önüne alındığında vücut yağ yüzdesinin ve abdominal obezitenin doğru değerlendirilmesi son derece önemlidir [404]. Vücut yağ oranının kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile pozitif yönde korele olduğu belirtilmektedir [413]. Tseng ve diğerlerinin (2003) yürütmüş oldukları çalışmada, vücut yağ yüzdesinin KAH olan bireylerde olmayanlara göre daha yüksek olduğu ($p<0,05$) ve vücut yağ yüzdesinin BKİ (kg/m^2) ve bel/kalça oranına göre KAH'nı tahmini için daha iyi bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır [414]. Yapılan bu çalışmada, çalışma başlangıcındaki vücut yağ oranı (%) ortalaması: vaka ve kontrol grubunda sırasıyla %24,99±4,84 ve %23,93±6,52'dir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.4). Kontrol grubundaki katılımcılar araştırmaya dâhil edilirken, vaka grubundaki bireylerin BKİ (kg/m^2)'sine benzer seçildiğinden bel çevresi, bel/kalça oranı, boyun çevresi ve vücut yağ yüzdesinin gruplar arasında farklılık göstermemesi beklenilen

bir durumdur. Ancak her iki grupta da vücut yağ yüzdesinin yüksek olduğu görülmektedir. Yüksek vücut yağ yüzdesinin KAH gelişim riskini arttırabileceği belirtilmektedir [414].

5.4.2. Vaka grubunun çalışma süresince beden kütle indeksi, antropometrik ölçüm ve bazı vücut bileşimi analizlerinin değerlendirilmesi

Obezite ve KVH gibi obezite ile ilişkili hastalıkların yönetiminde vücut ağırlığı kaybı oldukça önemli bir yere sahiptir. Obezitenin tedavisinde diyetle enerji kısıtlamasının yanı sıra farklı yöntemler (ilaç, cerrahi ve diyet takviyeleri) de yer almaktadır. Omega-3 yağ asidi takviyeleri bilinen çok az yan etkiye sahip olması nedeniyle obezitenin tedavisinde etkinliği araştırılan önemli diyet takviyelerindendir [415]. Omega-3 suplementasyonunun insulin duyarlılığı, lipit metabolizması ve adiponektin, leptin gibi adipokinler üzerindeki etkileri ile vücut ağırlığı denetimi üzerinde etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir [415, 416]. Ancak, omega-3 suplementasyonunun vücut ağırlığı üzerindeki etkileri net değildir ve konu ile ilgili çalışmalar çelişkilidir [417]. Razny ve diğerlerinin (2015) obez bireylere 12 hafta süreyle 1,8 g/gün omega-3 suplementasyonu yaptıkları çalışmada, omega-3 suplemantasyonunun vücut ağırlığı üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı saptanmıştır [418]. Huerta ve diğerlerinin (2015) 10 hafta süreyle sağlıklı bireylere 1,3 g/gün EPA suplementasyonu yaptıkları çalışmada da bu takviyenin vücut ağırlığı üzerinde etkili olmadığı tespit edilmiştir [417]. Yapılan başka bir çalışmada ise 3 hafta süreyle 2,8 g/gün omega-3 suplementasyonunun vücut ağırlığını ve BKİ (kg/m^2)'i anlamlı düzeyde düşürdüğü bulunmuştur [419]. Yapılan bu çalışmada, 8 hafta süreyle hem Grup V-1'e uygulanan 1.560 mg/gün omega-3 suplemantasyonu ve tıbbi beslenme tedavisinin hem de Grup V-2'ye omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) değişimi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Vaka grubundaki bireylerin çalışma başında ve sonunda BKİ (kg/m^2) sınıflamalarına göre dağılımları incelendiğinde ise hem Grup V-1 hem de Grup V-2'deki bireylerin çalışma başında ve çalışma sonundaki BKİ sınıflamalarında anlamlı düzeyde farklılıkların olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.7). Ancak çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu ve bu nedenle sınıflamalardaki kişi sayısı azlığının bu durumu etkilemiş olabileceği göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, Grup V-1'deki bireylerin 15. gündeki vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ortalamalarının çalışma başındaki, 45. gündeki ve çalışma sonundaki ortalamalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.8). Hem Grup

V-1 hem de Grup V-2'deki hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisinde herhangi bir enerji kısıtlaması yapılmaksızın "az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri" anlatılmıştır. Bu nedenle uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) üzerinde herhangi bir değişiklik yaratmaması beklenilen bir durumdur. Bu çalışmadan elde edilen ve literatürde var olan veriler, omega-3 suplemantasyonunun vücut ağırlığı kaybı üzerindeki etkilerinin henüz tutarlı olmadığını ve uygulanan doz/uygulama süresine bağlı olarak etkinliğinin değişebileceğini düşündürmektedir [417-419]. Bu nedenle omega-3 suplemantasyonunun obezite yönetiminde etkili olup olmadığı ve kullanılacak ise etkili doz ve sürenin ne olduğu yapılacak yeni çalışmalar ile ortaya konmalıdır.

Omega-3 yağ asitlerinin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin yanı sıra obezitenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), boyun çevresi (cm) ve bel/kalça oranı üzerindeki olası etkileri de araştırılmaktadır [420]. Munro ve diğerlerinin (2013) obez bireylerde 12 hafta süreyle 1,62 g DHA+0,42 g EPA/gün omega-3 takviyesinin antropometrik ölçümler üzerine etkisini inceledikleri çalışmada; hem omega-3 takviyesi yapılan grup hem de plasebo verilen grupta bel çevresi (cm) ve kalça çevresinin (cm) 12 haftalık sürenin sonunda anlamlı düzeyde azaldığı ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılığın söz konusu olmadığı saptanmıştır [420]. Yapılan başka bir çalışmada da 3 ay süre ile 1,2 g/gün omega-3 suplemantasyonu yapılan ve plasebo verilen gruplar arasında bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve bel/kalça oranı ölçümleri açısından anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) [421]. Bu çalışmada Grup V-1'de bireylerin çalışma sonundaki kalça çevresi (cm) başlangıçtaki değerden daha yüksek, bel/kalça oranı ise daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışma başlangıcındaki bel/kalça oranının çalışma sonundaki değerlerden farkı incelendiğinde ise bel/kalça oranındaki azalmanın Grup V-1'de Grup V-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Bu durum omega-3 suplemantasyonunun bel/kalça oranı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Grup V-1'deki bireylerin çalışma başlangıcındaki kalça çevresi (cm) ölçümleri ortalaması her on beş günde bir yapılan ölçüm ortalamalarına göre daha düşük bulunmuşken, bel/kalça oranı ortalamaları ise daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 8). Çalışma başında alınan ölçümlerde bireylerin anjio öncesi ameliyat önlüğü giymesi, kalça çevresi ölçümlerinin sonraki ölçümlere göre daha düşük, bel/kalça oranlarının ise daha yüksek olmasını açıklamaktadır. Grup V-1'deki bireyler için çalışma başlangıcında ve çalışma sonundaki BKİ (kg/m^2) sınıflamaları; Grup V-2'deki bireyler için ise BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), bel/kalça oranı ve boyun çevresi

(cm) sınıflamaları anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.7). Ancak çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu ve bu nedenle ilgili sınıflamalardaki kişi sayısı azlığının bu durumu etkilemiş olabileceği göz ardı edilmemelidir. Omega-3 suplemantasyonunun antropometrik ölçümler üzerindeki etkilerine dair kesin yargılara varabilmek için yüksek örnekleme sahip daha fazla klinik çalışma gerçekleştirilmelidir.

Omega-3 suplemantasyonunun, kronik hastalıklar (KAH dâhil) için bir risk faktörü olduğu düşünülen boyun çevresi (cm) üzerindeki etkileri de araştırılan bir diğer konudur [422]. Musazadeh ve diğerlerinin (2021) 12 hafta süreyle omega-3 takviyesi yaptıkları veya plasebo verdikleri grupların boyun çevresini karşılaştırdıkları çalışmada, gruplar arasında boyun çevresi (cm) açısından anlamlı bir farklılığın olmadığını saptamışlardır [422]. Yapılan bu çalışmada Grup V-1'de bireylerin çalışma sonundaki boyun çevresi (cm) ortalamaları başlangıçtaki değerden daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.6). Ayrıca, çalışmada Grup V-1'deki bireylerin çalışma başlangıcındaki ve 15. gündeki boyun çevresi ortalamalarının 30 ve 45. günlerdeki ve çalışma sonundaki ortalamalarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 8). Grup V-2 için ise çalışma süresince boyun çevresi değişimi açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Bkz Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.9). Mevcut sonuçlar omega-3 suplemantasyonunun kronik hastalıklar (KAH dâhil) için risk faktörü olduğu düşünülen yüksek boyun çevresi (cm) üzerinde azaltıcı bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak omega-3 suplemantasyonunun boyun çevresi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısının azlığı ve bu çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu göz ardı edilmemelidir.

Literatürde omega-3 suplemantasyonunun antropometrik ölçümler üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı süre ve doz uygulamalarının varlığı görülmektedir [417-420, 422]. Bu durumun çalışma sonuçlarındaki farklılıkların temel nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle vücut ağırlığı (kg) başta olmak üzere bel çevresi (cm) ve boyun çevresi (cm) gibi antropometrik ölçümler üzerinde omega-3 suplemantasyonun etkili doz ve sürenin ne olduğunu belirlemeye yönelik tasarlanmış yeni çalışmar gerçekleştirilmelidir.

5.5. Bireylerin Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi

5.5.1. Vaka ve kontrol grubunun çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarları ve bu miktarların referansa göre karşılanma yüzdelerinin değerlendirilmesi

Beslenme, KAH gibi kronik hastalıklar için modifiye edilebilen risk faktörleri arasında yer almaktadır [14, 117, 118]. Yapılan farklı çalışmalarda KAH ile diyetle günlük alınan karbonhidrat, posa, hayvansal-bitkisel kaynaklı protein, DYA, TDYA, ÇDYA, bazı vitaminler, mineraller vb. arasındaki çeşitli ilişkilere değinilmektedir [12, 423-425].

Obez bireylerde KAH için önemli risk faktörleri olan hiperlipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyonun sıklıkla görüldüğü ve adipoz doku artışı ile sekresyonu artan inflamatuar biyobelirteçlerin KAH gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmektedir [95]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre Türkiye genelinde 19 ve üzeri yaş grubunda erkek bireylerin günlük enerji alımı 2196,0±765,03 kkal, 65 ve üzeri yaş grubunda ise 1729,6±631,83 kkal'dir [372]. Mevcut çalışmaya katılan bireylerde çalışma öncesi diyetle günlük enerji alımları vaka grubunda ortalama 1802,29±341,40 kkal, kontrol grubunda ise 1878,58±283,21 kkal'dir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Günlük ortalama enerji alımlarının her iki grupta da TBSA-2017'deki 19 ve üzeri yaş grubuna göre daha düşükken, 65 ve üzeri yaş grubu ortalama enerji alımlarına benzerdir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamasının yüksek olması (vaka grubu: 57,44±7,89 yıl, kontrol grubu: 54,95±7,69 yıl) bu durumu açıklamaktadır.

Sağlıklı beslenme için diyetteki karbonhidratların hem kalitesi hem de miktarı oldukça önemlidir. Glisemik indeksi ve glisemik yükü yüksek diyetler [137], sükroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu eklenmiş şekerler ve bunları içeren içeceklerin tüketimi KVH riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmektedir [138]. Bu çalışmada, çalışma öncesi vaka grubundaki bireylerde diyetle günlük alınan enerjinin %47,26'sı, kontrol grubunda ise %46,68'i karbonhidratlardan gelmektedir (Bkz. Çizelge 4.10). Ayrıca bireylerin tüketmiş oldukları düşük karbonhidratlı diyetin sonucu olarak toplam yağ alımları (g) yüksek olduğundan diyetin örüntüsünün bozulduğu sonucuna varılabilir. Hayvansal kaynaklı yağ ve protein içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük bir diyetin daha fazla kardiyovasküler nedenli ölümlere neden olduğu belirtilmektedir [119, 426].

Yüksek posa içeren diyetler, hipertansiyon, diyabet, obezite ve kalp hastalıkları gibi çeşitli metabolik bozuklukların gelişme riskini azaltmaları ile olan ilişkileri nedeniyle yıllar içerisinde ilgi gören önemli bir diyet yaklaşımı olmuştur [427]. Mahalle ve diğerlerinin (2016) KAH şiddeti ile diyetsel faktörlerin ilişkisini inceledikleri çalışmada; düşük diyet posası alımı ile yüksek KAH şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada, diyet posasının KAH şiddeti ile ilişkisinin insülin direncine ve inflamasyona bağlı olabileceği belirtilmiştir [12]. Bir meta analizde de diyetle posa alımının KAH gelişim riski ile ters ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [428]. Diyet posası alımının viseral yağ dokusu ve plazma CRP ile negatif ilşkili iken, plazma adiponektin ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmektedir [429, 430]. Bu olası mekanizmaların yanı sıra diyet posasının obezite, yüksek kan basıncı, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve hiperglisemi üzerindeki olumlu etkileri ile KAH gelişim riskini azaltabileceği belirtilmektedir [431]. Ayrıca diyetle artmış posa alımının LDL-K oksidasyonunu azaltarak anti-aterojenik etkilere sahip olduğu bildirilmektedir [428]. Posa için önerilen günlük alım miktarı (RDA: The recommended daily allowances) 19-50 yaş arası erkeklerde 38 g/gün, 50 yaş üzeri erkeklerde ise 30 g/gün'dür [359]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017 verilerine göre 19 ve üzeri yaş grubunda erkek bireylerin günlük toplam posa alımı 24,4±10,89 gramdır [372]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları toplam posa (g), çözünür posa (g) ve çözünmez posa (g) miktarlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Ayrıca, vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük posa gereksinimi karşılama yüzdeleri (%67,37) kontrol grubundan (%82,12) daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.11). Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları toplam posa miktarı vaka grubunda: 20,91±5,06 g/gün, kontrol grubunda ise 26,76±7,57 g/gün olarak saptanmıştır. Her iki gruptaki bireylerin günlük toplam posa alımlarının önerilen miktarların altında olduğu görülürken, vaka grubundaki bireylerin toplam ortalama posa alımlarının TBSA-17 verilerinin altında, kontrol grubunda ise üzerinde olduğu görülmektedir. Bu çalışmadan ve mevcut literatürden elde edilen veriler doğrultusunda yukarıda belirtilen olası mekanizmalar aracılığı ile diyetle düşük toplam posa (g), çözünür ve çözünmez posa (g) alımlarının KAH gelişimi için risk faktörü olabileceği sonucuna varılabilir.

Amerikan Kalp Birliği günlük total enerji alımının %10-35'inin proteinden gelmesini önermektedir. Bu oran dikkate alındığında günlük protein alımı yetişkin erkekler için yaklaşık 56 gramdır [432]. DASH diyeti yaklaşımına göre ise günlük protein alımı total

enerji tüketiminin %18'i kadar olmalıdır [433]. Bununla birlikte, hayvansal ve bitkisel kaynaklı proteinlerin sağlık üzerinde farklı etkilerinin olduğu bilinmektedir [434, 435]. Tharrey ve diğerleri (2018) diyetle yüksek hayvansal kaynaklı protein alımının kardiyovasküler nedenli ölüm riskini arttırdığını saptamışlardır ($p>0,001$) [436]. Protein alımı ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise bitkisel protein alımı ile kan basıncı arasında ter ilişki bulunmuşken, toplam veya hayvansal kaynaklı protein alımı ile benzer bir ilişki bulunmamıştır [437]. Mevcut çalışmada çalışma öncesi enerjinin proteinden gelen oranı, hayvansal kaynaklı protein alımı ve diyetle günlük alınan proteinin kg başına oranı (g/kg) vaka ve kontrol grubunda sırasıyla %16,36, 37,97 g, 0,86 g/kg ve %16,09, 36,97 g, 0,89 g/kg'dır. Gruplar arasında bu değerler için anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Bkz. Çizelge 4.10). Ayrıca her iki grupta da katılımcıların günlük protein alımlarının (g) gereksinim üzerinde olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 4.11). Çalışma öncesi diyetle günlük alınan bitkisel protein (g) miktarı ise vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bitkisel protein alımının kan basıncını ve serum kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği belirtilmektedir [141]. Mevcut veriler göz önünde bulundurularak bireylerin gereksinim üzerinde hayvansal kaynaklı protein ve düşük bitkisel kaynaklı protein alımlarının KAH gelişim riskini arttırabileceği düşünülebilir. KAH gelişim riskini azaltmak için gereksinme düzeyinde protein alınması ve diyette hayvansal kaynaklı protein alımı yerine bitkisel kaynaklı proteinlere daha fazla yer verilmesi akılcı bir yaklaşım olabilir.

Diyetle alınan yağ asidi çeşitleinin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri fonksiyonel olarak birbirinden farklıdır [144]. Çok sayıda beslenme rehberi, KVH riskinin azaltılması için doymuş yağ oranı düşük olan sağlıklı beslenme modellerinin avantajlarını ortaya koymaktadır [13, 14]. Amerikan Kalp Birliği doymuş yağ alımının total enerjinin %5-6'sına denk gelmesini [148] ve diyet kolesterolünün <300 mg/gün [438] olmasını önermektedir. National Lipid Association ise dislipidemi varlığında kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için doymuş yağ alımının total enerjinin < %7 olmasını, diyet kolesterolünün <200 mg/gün ve diyetle trans yağ alımının minimum olmasını önermektedir [118]. Diyetle doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılmasının temel nedeni aterosklerozun önde gelen bir nedeni olan serum LDL-K düzeyini yükseltmeleri ve doğrudan ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmalarıdır [131, 439]. Ayrıca, TDYA'nın endotel fonksiyonu iyileştirerek,

inflamatuar biyobelirteç düzeyinde azalma sağlayarak ve platelet agregasyonunu azaltarak anti-aterojenik etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir [157].

Guasch-Ferré ve diğerlerinin (2015) yürüttüğü çalışmada diyetle TDYA ve ÇDYA alımı daha düşük KVH riski ile ilişkilendirilirken, DYA ve trans yağ asitleri alımları ise daha yüksek KVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca diyette DYA alımının TDYA ve ÇDYA ile değiştirilmesinin KVH riski ile ters orantılı olduğu sonucuna varılmıştır [440]. Yapılan başka bir çalışmada ise diyetle total yağ alımı (g) ile KAH şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) [12]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları DYA (%) oranı ve kolesterol miktarının (mg) kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0,001$), TDYA (%) oranının ise daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Diyetle günlük toplam yağ alımları (g) açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük aldıkları toplam kolesterol miktarı vaka grubunda: 321,59±72,50 mg/gün, kontrol grubunda ise 243,53±102,16 mg/gün olarak saptanmıştır. Bireylerin toplam yağ (%), DYA (%), TDYA (%) ve ÇDYA (%) oranları sırasıyla vaka grubunda %36,32, %13,38, %12,86 ve %7,57; kontrol grubunda ise %37,14, %10,07, %16,30 ve %8,40'dır. Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük kolesterol alım miktarlarının AHA'nın önerilerinin üzerinde olduğu görülmektedir. KAH olan bireylerde dislipidemi görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle National Lipid Association önerileri doğrultusunda bu grupta diyetle günlük kolesterol alımının 200 mg'ın altına çekilmesi gerektiği söylenebilir. Grupların toplam yağ tüketim miktarları (g) arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen vaka grubunda DYA (%) oranının daha yüksek, TDYA (%) oranının ise daha düşük olması toplam yağ miktarından bağımsız olarak yüksek DYA (%) ve düşük TDYA (%) oranlarının KAH gelişimi için risk faktörleri olduklarını düşündürmektedir. Kontrol grubundaki bireylerin de diyetle günlük aldıkları DYA (%) oranının AHA'nın önerilerinin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu gruptaki bireylerin de diyetlerinde DYA alımını düşürmeye yönelik diyet ilkelerinin anlatılmasının gerekliliği göz ardı edilmemelidir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda KAH'nın önlenmesi için diyetle alınan yağın türünün diyetle alınan toplam yağ miktarından daha önemli olabileceği ve kardiyovasküler sağlığın korunması için diyette DYA'nin TDYA ve ÇDYA ile değiştirilmesinin doğru bir yaklaşım olabileceği sonucuna varılabilir [131, 440].

Diyetle doymuş yağın, omega-6 ÇDYA ile değiştirilmesinin LDL-K seviyelerinde düşüş yaratarak KVH gelişim riskini azaltabileceği bildirilmektedir [131, 153, 161]. Ayrıca, karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında, LA'nın LDL-K ve trigliseriti düşürdüğü, HDL-K'ü ise artırdığı belirtilmektedir [153]. Ancak, LA'dan dönüşen AA'nın bazı pro-inflamatuar eikosonoidlerin sentezini arttırarak kardiyovasküler sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceği belirtilmektedir [145, 160, 162]. Omega-6 ÇDYA'nin pro- veya anti-inflamatuar olup olmadığı konusu hâlâ tartışmalıdır [159]. Delgado ve diğerleri (2017) diyetle artmış total omega-6 ÇDYA alımının azalmış KVH nedenli ölüm riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır [424]. Mevcut çalışmada, bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük omega-6 alım miktarları ile KAH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Çalışmadan elde edilen bu sonuç ve literatürde var olan çelişkiler dikkate alındığında, diyetle günlük omega-6 ÇDYA alım miktarı ve KAH gelişim riski arasındaki ilişkiye dair kesin yargılara varabilmek için gelecek çalışmalarda örneklem sayısı artırılarak incelenmelidir.

Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sağlık üzerindeki potansiyel koruyucu etkileri lipid metabolizması, tromboz ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile ilişkilendirilmektedir [17-19]. Omega-3 yağ asitlerinin VLDL-K'nın hepatik sekresyonunu azaltarak serum trigliserit düzeylerinde düşüşler yaratabileceği ve HDL-K düzeylerinde de etkili olabileceği bildirilmektedir [441]. Ayrıca, omega-3 yağ asitlerinin kan basıncı üzerinde ılımlı düşüşler yaratarak ve aterosklerotik plakları stabilize etme, endotelyal fonksiyonu iyileştirme yetenekleri ile KAH gelişim riskini düşürebileceği belirtilmektedir [442]. Koroner arter hastaları için AHA, tercihen yağlı balıklardan yaklaşık 1 g/gün EPA+DHA alımını önermekle birlikte, suplemantasyonun da bir uzman yönlendirmesi altında yapılabileceğini bildirmektedir [173]. Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde, omega-3 yağ asitlerinden zengin bir diyetin KAH gelişim ve KAH nedenli ölüm riskini azalttığı sonucuna varılmıştır [443]. Rhee ve diğerleri (2017) ise diyetle EPA+DHA yağ asitleri alımı ile kardiyovasküler hastalık riskleri arasında istatistiksel açıdan anlamdı düzeyde bir ilişki olmadığını saptamışlardır ($p<0,05$) [444]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre 19 yaş ve üzeri erkeklerde diyetle omega-3 alım ortalaması 1,6±1,44 g/gün iken, 65 yaş ve üzeri erkeklerde 1,3±1,02 g/gün'dür [372]. Bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük omega-3 yağ asitleri alımlarının (1,25±0,66 g/gün) kontrol grubuna (1,68±0,63 g/gün) göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi

ortalama omega-3 yağ asitleri (g) alım miktarlarının TBSA-2017 verilerinin altında olduğu, kontrol grubundaki bireylerin ortalamalarının ise TBSA-2017 verileri ile benzer olduğu görülmektedir. Mevcut verilerden hareketle, omega-3 yağ asitlerinin, trigliserit sentezini ve inflamatuar süreci baskılayıcı ve vazodilatör-antiagregatör etkileriyle [17, 169, 170] kardiyovasküler sağlık üzerinde koruyucu roller üstlenebileceği düşünülebilir. Diyette yeterli miktarlarda omega-3 yağ asitlerine yer verilmesi KAH gelişiminin ve kardiyovasküler hastalık nedenli ölümlerin önüne geçilmesinde önemli bir diyet stratejisi olabilir. Bu bağlamda, AHA'nın önerileri doğrultusunda toplumdaki bütün bireylere haftada iki kez (yaklaşık toplam 200 g/hafta) omega-3 yağ asitlerinden zengin balık (somon gibi) tüketmelerine dair önerilerde bulunulabilir [445].

Artmış LA alımının, potansiyel olarak ALA'nın uzun zincirli omega-3 yağ asitlerine dönüşümünü baskılayarak ve daha yüksek araşidonik asit konsantrasyonlarına neden olarak pro-inflamatuar moleküllerin üretimini destekleyebileceği belirtilmektedir [446, 447]. Ayrıca düşük omega-6/omega-3 oranının platelet agregasyonunu, koagülasyonu ve trombozisi baskılamaya yardımcı olabileceği bildirilmektedir [162]. Bu mekanizmalar ile diyette armış omega-6/omega-3 oranının KAH için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [162, 446]. Ancak hem omega-3 hem de omega-6'nın kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu ve KVH riskini belirlemede omega-6/omega-3 oranın kullanılmaması gerektiğini bildiren görüşler de vardır [448]. Alshatwi ve diğerleri (2018) artmış omega-6/omega-3 oranının ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır [449]. Yapılan bu çalışmada, çalışma öncesi omega-6/omega-3 oranı vaka grubunda 12,2/1; kontrol grubunda ise 10,5/1 olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki bireylerin omega-6/omega-3 oranının daha yüksek olduğu ama bu farkın anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Geçmişten günümüze günlük diyette omega-6 ÇDYA alımında artışın, omega-3 ÇDYA alımında ise düşüşün olduğu belirtilmektedir. Bu süreçte diyette omega-6/omega-3 oranının 1/1'den 20/1 ve üzerine doğru evrildiği bildirilmektedir [450]. Omega-6/omega-3 oranı 16/1 ve üzeri diyetlerin batı tarzı diyeti yansıttığı ifade edilirken, 10/1 oranı ve üzerinin kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere sağlık üzerinde birçok olumsuz etkisinin olabileceği belirtilmektedir [451]. Bu çalışmada, vaka grubunda bu oranın 10/1'in üzerinde olduğu görülmektedir. Sağlıklı bir yaşam için başta KAH riski taşıyan bireyler olmak üzere toplumdaki bütün bireylerde omega-6/omega-3 oranının normal aralıklara çekilmesinin önemli olduğu düşünülebilir.

Yüksek homosistein düzeylerinin KAH için bir risk faktörü olduğu ve B_1, B_2, B_6, B_{12} vitaminleri ile folatın homosistein metabolizmasında görevli önemli vitaminler olduğu belirtilmektedir [423]. Bu vitaminlerin diyetle yeterli düzeylerde alımının hiperhomosisteinemi riski ile ters ilişkili olduğu bildirilmektedir [452]. Ayrıca, B grubu, E ve C vitaminlerinin antioksidan özellikleri ile kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir [453].

B_1 vitamini homosistein düzeyini düşürücü ve antioksidan özelliklerinin yanı sıra endotelyal fonksiyon ve kan basıncı üzerindeki olumlu etkileri ile de kardiyovasküler sağlık üzerinde koruyucu roller üstlenmektedir [454, 455]. Ayrıca B_1 vitamini yetersizliği KVH'ın en önemli risk faktörlerinden biri olan hiperglisemi ile ilişkilendirilmekte ve yetersizliği ile glikozun alternatif yollarda (polyol yolu gibi) metabolize olması artarak oksidatif stres ve vasküler hasarın arttığı belirtilmektedir [456]. Kang ve diğerlerinin (2012) KVH olan ve olmayan grubu karşılaştırdıkları bir çalışmada, KVH olan grupta olmayan gruba göre diyetle B_1 vitamini alma düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) [423]. Arora ve diğerleri (2006) B_1 vitamini takviyesinin endotelyal vazodilatasyonu iyileştirdiğini tespit etmişlerdir [455]. Bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük B_1 vitamini alımları (mg) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.10). Ayrıca, vaka grubundaki katılımcıların diyetle günlük B_1 vitamini gereksinimi karşılama yüzdelerinin (%72,03) de kontrol grubundan (%87,17) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 11). Mevcut veriler doğrultusunda, diyetle yetersiz miktarda B_1 vitamini alımının belirtilen olası mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler hastalıklar için risk olduğu düşünülebilir. Diüretik kullanan ve kronik alkolizm durumu olan hastalarda yetersizliğin görülme olasılığının daha yüksek olduğu, aynı zamanda basit karbonhidrat içeren yüksek karbonhidratlı diyetlerin, aşırı egzersiz, ateş, gebelik ve laktasyon durumlarında B_1 vitamini gereksinmesinin artabileceği göz ardı edilmemelidir [457].

B_6 vitaminin, inflamatuar biyobelirteçler ve homosistein düzeyleri üzerindeki düşürücü etkisinin yanı sıra lipit peroksidasyonunu ve ileri glikasyon ürünlerinin oluşumunu baskılaması ile kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir [458]. Ayrıca, B_6 vitaminin imidazol dipeptit, histamin ve γ-aminobütirik asit (GABA)'in kardiyak düzeylerini artırarak kardiyoprotektif roller üstlenebileceği bildirilmektedir [459]. Jeon ve diğerlerinin (2019) 1 yıl süre ile 9142 katılımcıda diyetle B_6

vitamini alımı ve KVH insidansı arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, erkek bireylerde diyetle yüksek B_6 vitamini alımı ve düşük KVH gelişim riski ilişkili bulunmuşken, kadın cinsiyette istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde benzer bir ilişki bulunmamıştır [458]. Zhao ve diğerleri de (2018) diyetle B_6 vitamini alımı ile KVH nedenli ölüm riski arasında ters ilişki olduğunu saptamışlardır [460]. Mevcut çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük B_6 vitamini (mg) alımları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.10). Ayrıca, vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük B_6 vitamini gereksinimi karşılama yüzdelerinin (%69,29) de kontrol grubundan (%95,22) daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.11). Çalışma öncesi, vaka grubundaki bireylerin gereksinimlerinin çok altında diyetle B_6 vitamini aldıkları görülmektedir. Bu veriler ışığında, diyetle B_6 vitaminin yetersiz alımının kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için olası bir risk faktörü olabileceği söylenebilir.

Folat alımının, serum homosistein düzeylerini düşürücü ve endotelyal nitrik oksit (eNOS) sentezini artırıcı etkisi kardiyovasküler sağlık üzerindeki başlıca koruyucu mekanizmalarıdır [461]. Ayrıca, folat alımının LDL-K ve trigliserit konsantrasyonları üzerindeki düşürücü etkisi ile de kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [462] Wang ve diğerlerinin (2021) 314 KAH'nda beslenme durumunu değerlendirdikleri çalışmada, diyetle folat alımının lipit plakları ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır [462]. Gerçekleştirilen bir meta analizde diyetle folat alımı KAH riski ile ters ilişkili bulunmuştur [461]. Yapılan farklı çalışmalarda da diyetle yüksek folat alımının akut koroner olayların [463] ve KVH nedenli ölümlerin [464] riskini düşürdüğü saptanmıştır. Bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük folat alım miktarlarının kontrol gurubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.10). Benzer durum bireylerin diyetle günlük folat gereksinimi karşılama yüzdeleri içinde geçerlidir ($p<0,001$) (vaka grubu: %70,82; kontrol grubu: %96,14) (Bkz. Çizelge 4.11). Çalışma sonuçları ve belirtilen mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda diyetle düşük günlük folat alımının KAH gelişimi için bir risk etmeni olabileceği düşünülebilir.

E vitaminin, prostaglandin E2 sekresyonunu azaltarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve düz kas proliferasyonuna neden olan protein kinaz C'yi inhibe ederek, LDL-K'ün oksidasyonu başta olmak üzere lipid oksidasyonunu azaltarak aterosikleroz gelişim riskini azalttığı belirtilmektedir [465]. Lee ve diğerlerinin (2018) antioksidan vitaminlerin diyetle

alım miktarları ve kardiyovasküler sağlık arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, diyetle C ve E vitamini alımlarının kardiyovasküler hastalık gelişim riski ile ters ilişkili olduğu ve bu vitaminlerin yeterli alımının kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği sonucuna varılmıştır [425]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük E vitamini alımlarının ve E vitamini gereksinimi karşılama yüzdelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 10) (Bkz. Çizelge 4.11). Elde edilen verilerden hareketle diyetle artmış E vitamini alımının KAH gelişim riskini azaltabileceği düşünülebilir. E vitamini eksikliği, düşük E vitamini içeren bir diyetten kaynaklanmadığı için insanlarda son derece nadirdir. Yağda eriyen bir vitamin olan E vitaminin yetersizliği daha çok diyet yağı emilim veya metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanmaktadır [465]. Mevcut çalışmada da hem vaka hem de kontrol grubunda gereksinme ya da gereksinme üzerinde (sırasıyla %98,62, %121,37) E vitamini alımının olduğu görülmektedir.

C vitamini güçlü antioksidan, anti-inflamatuar ve immün modilatör özelliklerinin yanı sıra nitrik oksit sentezini ve salınımını arttırarak arteriyel dilatasyon, kan basıncı ve endotelyal fonksiyon üzerindeki olumlu etkileri ile kardiyovasküler sağlık üzerinde pozitif etkilere sahiptir [466]. Koroner arter hastalığı olan 7415 bireyin verilerinin değerlendirildiği bir meta analizde diyetle C ve E vitamini alımı ile KAH gelişim riski ile ters ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada E vitamini suplementasyonu KAH gelişimi ile ters ilişkili bulunmuşken, C vitamini suplementasyonu ile benzer ilişki bulunmamıştır [467]. Mevcut çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük C vitamini alımlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.10). Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük C vitamini gereksinimi karşılama yüzdeleri de (%86,27) kontrol grubundan (%141,47) daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.11). Diyetle yeterli miktarda C vitamini alımının kardiyovasküler sağlığın korunması için önemli olduğu sonucuna varılabilir. Serbest radikal süpürücü rolü ile C vitamininin kardiyovasküler hastalıkları önleyici bir rolü olduğu varsayılmaktadır [453]. Ancak, antioksidan vitamin olarak adlandırılan C vitamini, yüksek oksidatif stres koşulları altında bir pro-oksidan olarak tanımlanmaktadır. Literatürde, günde $\geq$ 300 mg/gün C vitamini suplemantasyonunun kardiyovasküler sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koyan çalışma da mevcuttur [468].

Kan basıncı, plazma glikoz ve lipitleri üzerindeki bilinen ters ilişkisi ve ateroskleroz, tromboz ve endotelyal disfonksiyon gelişimini baskılayıcı etkileriyle magnezyumun kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini azalttığı belirtilmektedir [469]. Kokubo ve diğerlerinin (2018) 3 yıl süre ile 85,975 katılımcının verilerini değerlendirerek diyetle magnezyum alımı ve KAH arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, diyetle yüksek magnezyum alımı KAH gelişim riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur [469]. Al-Delaimy ve diğerlerinin (2004) yürüttüğü çalışmada da diyetle magnezyum alımı ile ve KKH riski ile ters ilişkili bulunmuştur [470]. Diyetle günlük ≥320 mg/gün magnezyum alımının KVH gelişim riskini %34 oranında azalttığı da başka bir çalışmanın sonucudur [471]. Ancak literatürde diyetle magnezyum alımı ile koroner kalp hastalıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalarda vardır [472, 473]. Bu çalışmada, çalışma öncesi vaka grubundaki bireylerin diyetle günlük magnezyum alımı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p=0,001) (Bkz. Çizelge 4.10). Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük magnezyum gereksinimi karşılama yüzdeleri de (%56,32) kontrol grubundan (%68,13) daha düşük olarak saptanmıştır (p=0,001) (Bkz. Çizelge 4.11). Katılımcıların magnezyum gereksinimi karşılama yüzdeleri her iki grup için de oldukça düşüktür. Magnezyumdan zengin oldukları bilinen balık, yağlı tohumlar, meyve ve sebzelerin farklı birçok içerikleri ile de kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu roller üstlendikleri bilinmektedir [469]. Bu nedenle bireylerin magnezyum alımlarını arttırmalarına yönelik diyet müdahalelerinin kardiyovasküler sağlık üzerinde koruyucu roller üstlenebileceği söylenebilir.

Yeterli potasyum alımının sodyum atımını arttırarak negatif sodyum dengesinin oluşumunu teşvik ettiği bilinmektedir. Bu etkisi ile potasyumun tuza duyarlı hipertansif bireylerde sodyumun kan basıncı üzerindeki etkilerini baskıladığı belirtilmektedir. Ayrıca endotelyal hücreler üzerindeki etkileri ile vasküler sertliği azalttığı bildirilmektedir [471]. Pickering ve diğerlerinin (2021) üç günlük besin tüketim kayıtlarından elde etmiş oldukları potasyum alımları ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, diyetle günlük ≥3000 mg/gün potasyum alımı KVH gelişim riskini %25 oranında azaltma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca çalışmada diyetle alınan her 600 mg/gün ek potasyum alımının KVH riskini %12 düşürdüğü saptanmıştır [471]. Mevcut çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük potasyum alımı ve gereksinimi karşılama yüzdeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p<0,001) (Bkz. Çizelge 4.10, Çizelge 4.11). Hem vaka hem de kontrol grubunda çalışma öncesi diyetle günlük potasyum gereksinimi

karşılama yüzdeleri (sırasıyla %63,26, %79,57) düşüktür. Çalışma sonuçları potasyumdan zengin diyet modellerinin KAH gelişim riskini azaltmaya yönelik olumlu etkilere sahip olabileceğini desteklemektedir.

Demir alımının KVH riskini artırabileceğine yönelik bazı mekanizmalar; demirin hidroksi radikallerin oluşumunda demirin bir katalizör olarak rol alması, LDL-K oksidasyonunda artışa neden olması, vasküler reaktivitede azalma ve endotelyal fonksiyonda değişiklikler yaratması [474]. Literatürde demir minerali ve ateroskleroz arasındaki ilişkiye dair çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [475]. Prospektif kohort çalışmaların bir meta-analizinde, hem-demir alımı ile KVH arasında doğrudan bir ilişki olduğu, ancak hem olmayan demir ve total demir alımı ile KVH arasında benzer bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır [476]. Gerçekleştirilen başka bir meta analizde total demir alımı ile KKH insidansı arasında ter ilişki bulunmuşken, hem demir alımı ile pozitif ilişkili bulunmuştur [474]. Shi ve diğerlerinin (2020) yürüttüğü bir prospektif kohort çalışmada demir alımı (bitkisel kaynaklardan) ile ilişkili beslenme alışkanlıkları ve KVH gelişim riski arasında bir ilişki saptanmamıştır [477]. Yapılan bir çalışmada alkol tüketimi gibi demir homeostazını bozabilecek bir tetikleyici varlığında yüksek miktarlarda hem demir alımının KVH nedenli mortalite riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır [475]. Mevcut çalışmada, vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük demir alımı kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.10). Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük demir gereksinimi karşılama yüzdelerinin de (%120,67) kontrol grubundan (%138,71) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.11). Hem vaka hem de kontrol grubundaki bireylerin gereksinme üzerinde demir aldıkları görülmektedir. Çalışmada hem ve hem olmayan demir ayrımına gidilmemiş olması bu sonuçları literatür verileri ile karşılaştırarak yorum yapmayı güçleştirmektedir. Kontrol grubundaki daha yüksek demir alımı bitkisel demir kaynaklarının daha fazla tüketilmiş olmasından ileri gelmiş olabilir (Bkz. Çizelge 4.12). Gelecek çalışmalarda hem ve hem olmayan demirin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Bakır yetersizliğinin lipoproteinlerin oksidasyonunu ve inflamasyonu artırdığı ve hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzim aktivitesinde artışa neden olarak hiperkolesterolemiye neden olabileceği ileri sürülmektedir [478]. Bakır mineralinin demirin neden olduğu oksidasyona karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bakır eksikliğinin, bakıra bağımlı süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerini azaltarak

NO'da azalmaya yol açabileceği, bu durum da ateroskleroz gelişiminin altında yatan endotelyal disfonksiyon, azalmış vazodilatör etki ve artmış oksidatif strese neden olabileceği belirtilmektedir [478, 479]. Kardiyovasküler sağlık üzerine bu olası yararlı etkilerinin yanı sıra özellikle bir antioksidan mineral olan düşük selenyum seviyesinin sinerjik etkisi ile aterojeniteyi artırabileceği de ileri sürülmektedir [480, 481]. Diyetle bakır alımı ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki tartışmalıdır [481]. Ma ve diğerleri (2020) diyetle bakır alımının KVH riski ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır [482]. Ancak yapılan başka bir çalışmada diyetle bakır alımı KVH nedenli ölümler ile pozitif ilişkili bulunmuştur [480]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle günlük bakır alımı ve gereksinimi karşılama yüzdeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.10) (Bkz. Çizelge 4.11). Bu sonuca göre diyetle günlük artmış bakır alımının KAH gelişim riskini düşürebileceği düşünülebilir. Ancak çalışmada örneklem sayısının az olmasının bu sonuçları etkileyebileceği ve gelecek çalışmalarda örneklem sayısı artırılarak aradaki ilişkinin değerlendirilmesi gerektiği göz ardı edilmemelidir. Bakır ve kardiyovasküler sağlık arasındaki çelişkili çalışma sonuçları doğrultusunda, bakırın diyetle gereksinme düzeyinde alımı önerilebilir.

Mevcut kanıtlar, KAH gelişimini önlemek için antioksidan vitaminlerin suplemantasyonunu desteklememektedir [453, 483]. Kardiyovasküler sağlığın korunumu için takviyelerin yerine çeşitli antioksidan besinlerin diyetle alımının önemi vurgulanmaktadır [453]. Bol miktarda meyve, sebze, tekli doymamış yağ, tam tahıllar, baklagiller, yağlı tohumlar, orta miktarda balık ve tavuk ve az miktarda kırmızı et tüketim önerileri ile karekterize olan Akdeniz Diyet modelinin de kardiyovasküler sağlık için gerekli besin ögelerini (vitaminler, mineraller, omega-3 vb.) sağlayarak olumlu etkiler sağladığı belirtilmektedir [484]. Ayrıca, toplam yağ, doymuş yağ, kolesterol ve sodyum alımının sınırlandırıldığı; potasyum, magnezyum diyet posası yönünden zengin bir örüntü sunan DASH diyet modelinin de kardiyovasküler sağlığın korunması ve geliştirilmesi amaçlı büyük avantajlar yarattığı bilinmektedir [485].

5.5.2. Bireylerin besin tüketim sıklığı ve kafein tüketim sıklığı verilerine göre bazı besin ve içecek tüketim düzeylerinin değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalıkların modifiye edilebilen risk faktörleri içinde diyetle süt ve süt ürünleri tüketimi önemli bir yere sahiptir [486]. Süt ve süt ürünleri, LDL-K düzeyini artırarak ve kronik inflamasyonu indükleyerek KVH riskini artırdığı düşünülen doymuş

yağın başlıca diyetsel kaynaklarından biridir [486, 487]. Ancak, süt ürünlerindeki spesifik yağ asitleri daha düşük kardiyometabolik risk ile de ilişkilendirilebilmektedir [488, 489]. Dalmeijer ve diğerlerinin (2013) 13 yıl süre ile 33,625 katılımcının verilerini değerlendirdikleri bir prospektif kohort çalışmada, hipertansif olmayan hastalarda total ve düşük yağlı süt ve süt ürünleri tüketimi düşük KVH riski ile ilişkili bulunmuştur [490]. Mevcut çalışmada, tam yağlı süt, yarım yağlı süt ve yağsız süt tüketimleri açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubundaki bireylerin yağlı beyaz peynir ve tam yağlı yoğurt tüketimleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken, yarım yağlı beyaz peynir, yarım yağlı yoğurt ve yarım yağlı ayran tüketimleri ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Bu çalışma sonuçları DASH diyetinin ana bileşenlerinden biri olan az yağlı süt ürünlerinin [491] gereksinme düzeyinde tüketiminin kardiyovasküler sağlık açısından olumlu etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Amerikalılar için Beslenme Rehberi 2020-2025'de yağsız veya az yağlı süt ve süt ürünlerinin tüketimini önermektedir [147]. Dünya çapında, az yağlı süt ürünleri tüketiminin savunulmasının altında yatan temel neden yüksek plazma LDL-K konsantrasyonlarının KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi kavramından kaynaklanmaktadır [132]. Ancak, süt ürünleri tüketimi ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiye dair çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [133, 134, 490]. Bu nedenle kardiyovasküler sağlık açısından süt ve süt ürünlerinin tam yağlı veya az yağlı tüketilmelerine ilişkin kesin yargılara varabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yüksek kırmızı et tüketimi, doymuş yağ ve kolesterol içeriği ile sıklıkla KVH ile ilişkilendirilmektedir [492]. Ayrıca, diyette yüksek kırmızı et tüketimi ile alımı artan hem demir, sodyum, nitrat ve L-karnitin gibi biyoaktif moleküller, kan basıncında önemli artışlara, oksidatif strese, daha fazla lipid peroksidasyonuna ve bağırsak mikrobiyomunda istenmeyen değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini arttırmaktadır [128, 129]. Wang ve diğerlerinin (2016) prospektif kohort çalışmaların meta analizini gerçekleştirdikleri çalışmada, total kırmızı et tüketiminin KVH nedenli ölüm riskini artırdığı sonucuna varmışlardır [493]. Al-Shaar ve diğerleri de (2020) total kırmızı et tüketimi ile KVH gelişim riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptamışlardır [494]. Gerçekleştirilen başka bir meta analizde ise işlenmemiş kırmızı et ürünleri ile KKH arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin varlığı tespit edilmemişken, işlenmiş kırmızı et tüketiminin KKH riskini arttırdığını saptamışlardır [495]. Zhong ve diğerlerinin (2020) gerçekleştirdiği çalışmada da hem işlenmiş hem de işlenmemiş kırmızı et tüketimi ile KVH

insidansı ilişkili bulunmuştur [496]. Yapılan bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerde yağlı dana eti ve koyun eti tüketimi kontrol grubundan daha fazla, yağsız dana eti tüketimi ise kontrol grubundan daha az bulunmuştur ($p<0,001$). Vaka grubundaki katılımcıların toplam kırmızı et tüketimlerinin (50,02±33,54 g/gün) de kontrol grubuna göre (24,78±21,94 g/gün) daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (Bkz. Çizelge 4.12). Elde edilen veriler doğrultusunda artmış kırmızı et tüketiminin doymuş yağ ve hem demir başta olmak üzere kardiyovasküler sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinen besin ögesi örüntüleri nedeniyle KAH gelişimi için bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir [128, 129, 492].

Genellikle kırmızı et tüketimine daha sağlıklı bir alternatif olarak düşünülen kümes hayvanları tüketimi, kardiyovasküler hastalıklar için nötr veya azalmış bir risk ile ilişkilendirimesine [497, 498] rağmen literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [496, 499]. Key ve diğerlerinin (2019) 7,198 kardiyovasküler hastalığı olan katılımcıyı değerlendirdikleri prospektif bir kohortta, kümes hayvanları tüketimi ile iskemik kalp hastalığı gelişim riski arasında anlamlı düzeyde bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır [498]. Rapp ve diğerlerinin (2021) 24 prospektif kohort çalışmayı dahil ettikleri bir meta analizde, diyette kırmızı etin kümes hayvanları eti ile yer değiştirmesinin KVH riskini azaltabileceği sonucuna varılmıştır [500]. Yapılan başka bir çalışma da ise kümes hayvanları eti tüketimi KVH riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [496]. Bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin derisiz tavuk ($p=0,001$), toplam tavuk ($p<0,001$) ve kümes hayvanları tüketimi ($p<0,001$) kontrol grubundaki bireylerden daha yüksektir (Bkz. Çizelge 4.12). Bu sonuçlar artmış kümes hayvanları tüketiminin KAH riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Ancak kızarmış ve işlenmiş tavuk tüketimi ayrı sorgulanmadığı ve bu durumun sonuçları etkilemiş olabileceği göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, literatürde var olan çelişkili çalışma sonuçları [496, 498], kesin yargılara varabilmek için geniş örneklemli yeni çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Yağlı balıklardan zengin bir diyet başta kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olmak üzere sağlık üzerinde birçok olumlu etki ile ilişkilendirilmektedir [15, 16, 501]. En iyi diyetsel kaynaklarından biri balık olan omega-3 ÇDYA'lerinin anti-inflamatuar ve trigliserit düşürücü etkilerinin yanı sıra vazodilatör, anti-trombotik, anti-aritmik, anti-platelet ve anti-hipertansif etkileri ile kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir [502, 503]. Birçok çalışma, balık tüketiminin miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, ateroskleroz ve inme riskini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir

[504-506]. Zhang ve diğerlerinin (2020) gerçekleştirdiği bir meta analizde, artmış balık tüketimi azalmış KKH insidansı ve KKH nedenli ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir [503]. Krittanawong ve diğerlerinin (2021) gerçekleştirdiği sistematik derlemede, balık tüketiminin kardiyovasküler hastalık olaylarını azaltabileceği, ancak kızarmış balık tüketiminin kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [501]. Ancak, balık tüketimi ve KVH gelişim riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalarda vardır [496, 507]. Mevcut çalışmada vaka grubundaki bireylerin (9,80±16,04 g/gün) balık tüketimi kontrol grubuna (25,94±28,84 g/gün) göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.12). EAT-Lancet Komisyonu 2019 yılında 2500 kkal sağlayan sağlıklı bir diyette balık tüketiminin ortalama 28 (0-100) g/gün olmasını önermektedir [508]. Omega-3, protein, D vitamini, B vitamini, kalsiyum, fosfor ve selenyum gibi birden fazla içeriği [509, 510] ile balıktan zengin bir diyetin kardiyovasküler sağlığın korunmasına yardımcı olabileceği ve düşük miktarlarda balık tüketiminin KAH gelişim riskini arttırabileceği sonucuna varılabilir. Ayrıca her iki grupta da balık tüketiminin önerilerin altında olduğu görülmektedir. Hem çalışmadaki katılımcılara hem de toplumdaki bireylere AHA önerileri doğrultusunda haftada iki kez (Toplam 2 porsiyon ≈200 g (7 ons)) kızartma yöntemi ile pişirilmemiş balık tüketimi önerilebilir [445]. Ancak, hafta da 2 porsiyon balık tüketemeyecek ve özellikle plazma TG düzeyleri yüksek ve çok yüksek olan bireylere bir uzman yönlendirmesi ile FDA onaylı omega-3 suplemantasyonunun uygulanması düşünülebilir [176].

Kolesterol açısından zengin olan yumurta, hiperkolesterolemi ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmektedir [511]. Öte yandan yumurta, diyet kolesterolünün önemli bir kaynağı olmasının yanı sıra sağlığın korunmasında önemli roller üstlenen yüksek kaliteli protein, bazı biyoaktif bileşikler (lutein and zeaxanthin gibi), folat ve bazı diğer vitamin ve mineraller içinde önemli bir kaynaktır [512, 513]. Yumurta tüketimi ile kardiyovasküler sağlık arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yumurta tüketiminin KAH başta olmak üzere KVH riskini artırdığını ortaya koyan meta analizlerin [514] aksine aralarında ilişki olmadığı sonucuna varan meta analizlerde vardır [515-517]. Gerçekleştirilen başka bir meta analizde de yumurta tüketimi ve kardiyovasküler sağlık araındaki ilişkinin tüketim miktarına bağlı olduğu ve günde bir veya daha fazla yumurta tüketiminin KVH gelişim riskinde hafif düzeyde artış yaratabileceği sonucuna varılmıştır [514]. Zhong ve diğerleri (2019) günde tüketilen her ilave yarım yumurta ve her ek 300 mg diyet kolesterolünün daha yüksek KVH gelişim riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [518]. Ancak,

Krittanawong ve diğerleri (2021) yüksek yumurta tüketimi (>1 adet yumurta/gün) ve KVH gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır [517]. Xia ve diğerleri (2020) ise hem düşük hem de yüksek miktarlarda yumurta tüketiminin KVH gelişim riskini artırdığı ve KVH'dan korunmak için orta düzeyde (3-<6 adet yumurta/hafta) yumurta tüketiminin önerilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır [519]. Qin ve diğerlerinin (2018) gerçekleştirdiği çalışmada da orta düzeyde yumurta tüketiminin (<1 yumurta/gün'e kadar) daha düşük KVH riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır [520]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin yumurta tüketimi (39,13±22,58 g) kontrol grubuna göre (25,89±16,23 g) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.12). EAT-Lancet Komisyonu 2019 yılında 2500 kkal sağlayan sağlıklı bir diyette yumurta tüketiminin ortlama 13 (0-25) g/gün olmasını önermektedir [508]. Amerikan Kalp Birliği ise sağlıklı beslenmenin bir parçası olarak günde 1 adet yumurta tüketimini önermektedir [521]. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi 2015'te kalp-damar hastalarının haftada 2-3 kez tercihen haşlanmış olarak veya sebze yemeklerinin içerisinde yumurta tüketebileceği belirtilmektedir [350]. Yumurta tüketimi ve KAH gelişim riskine ilişkin mevcut bulguların tutarsızlığı göz önüne alındığında, katılımcıların genetik profil konusundaki bilgi eksikliğini ortadan kaldıran daha iyi tasarlanmış çalışmaların gerçekleştirilmesi gerektiği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar, yumurta tüketimini sağlıksız olarak ele almak veya potansiyel zararlı etkilerini tüm popülasyona genellemek için yeterli değildir [522]. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalılaklar açısından riskli gruplar başta olmak üzere bireylerin orta düzeyde yumurta tüketmelerini önermek akılcı bir yaklaşım olabilir.

Yeterli meyve ve sebze tüketimi ile vücuda alınan antioksidanlar, reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu olarak kardiyovasküler sağlığın sürdürülmesinde önemli roller üstlenmektedir [523]. Ayrıca, sebze ve meyveler diyet lifi, fitokimyasallar, polifenoller, sülfürlü bileşenler, flavonoidler, bazı vitaminler ve mineraller dâhil olmak üzere bir dizi potansiyel kalp sağlığını koruyucu bileşenler içerir [120, 524, 525]. LDL oksidasyonu, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde kilit bir role sahip olması nedeniyle LDL oksidasyonunu önleyebilen antioksidan aktiviteye sahip besin ve besin ögelerinin diyette yeterli düzeylerde olması önemli bir terapötik yaklaşım olmuştur [526]. Meyve ve sebze tüketiminin kan basıncı, vücut ağırlığı, serum LDL ve total kolesterol üzerindeki düşürücü etkileri ile bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimini baskılayabileceği belirtilmektedir [523]. Sebze tüketiminin kalp sağlığı üzerindeki diğer koruyucu etkileri:

anti-platelet, anti-inflamatuar, endotelyal disyonksiyonu engelleyici ve kan glikoz düzeyini düzenleyici özellikleri olarak sıralanabilir [524]. Literatürde, sebze tüketiminin KVH gelişim riski ile negatif ilişkili olduğunu ortaya koyan pek çok çalışma mevcuttur [527, 528]. Wang ve diğerlerinin (2022) 736,668 bireyin besin tüketim sıklığını alarak elde ettikleri meyve ve sebze tüketim miktarları ile KVH gelişim riski arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, artmış meyve ve sebze tüketiminin daha düşük KVH gelişim riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [529]. Tayyem ve diğerlerinin (2020) günde toplam 3 porsiyon sebze tüketiminin, KVH gelişim riskini önemli ölçüde (yaklaşık %54) düşürdüğünü saptadığı çalışmada ise sebze tüketmenin KVH'ı önleme ile ilişkisi meyve tüketiminden daha yüksek bulunmuştur. Soğan tüketiminin KVH gelişim riski ile ters ilişkili olduğu çalışmanın bir diğer sonucudur [530]. Besin tüketim sıklığı kullanılarak 40,011 bireyin beslenme alışkanlıkları ile KKH arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da diyetle çiğ sebze ve posa içeriği yüksek besinlerin tüketimi KKH'nın düşük riski ile ilişkili bulunmuştur [531]. Bu çalışmada taze ve kuru meyve tüketimleri ile hastalık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamışken ($p>0,05$), vaka grubundaki bireylerin soğan, sarımsak, domates, karışık salata ve diğer sebze tüketimlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülen içerikleri nedeniyle diyette sebze ve meyvelere önerilen poriyonlarda yer verilmesi önemlidir.

Yapılan bazı çalışmalar yağlı tohum tüketimi ile KVH riski arasında ters ilişki olduğunu ortaya koymaktadır [123, 124]. Yağlı tohumların LDL-K düzeylerini düşürmeye ve HDL-K düzeylerindeki düşüşü önlemeye yönelik etkilerinin [124, 532] yanı sıra oksidatif stresi azaltarak, enfeksiyon ve endotel fonksiyonda iyileşme sağlayarak KVH'a karşı koruyucu roller üstlenebileceği belirtilmektedir [124, 125]. Yağlı tohumlarda bulunan, doymamış yağ asitleri, lif, l-arginin, fenolik bileşikler, fitosteroller ve bazı mineraller (potasyum, magnezyum ve selenyum vb.) ve vitaminler (beta-karoten, C ve E vitaminleri vb.) gibi içeriklerin bu koruyucu etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir [125]. Becerra-Tomás ve diğerlerinin (2019) prospektif kohort çalışmalardan elde edilen veriler ile gerçekleştirdikleri meta analizde, total yağlı tohum tüketimi ile KAH insidansı ve KAH nedenli mortalite arasında ters ilişki olduğu sonucuna varılmıştır [533]. Mevcut çalışmada tuzlu yağlı tohum tüketimi ile hastalık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmişken, kontrol grubunun vaka grubuna göre daha fazla miktarda tuzsuz yağlı tohum tüketiminin olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Kardiyovasküler hastalıklar

açısından artmış sodyum alımının önemli diyetsel risk faktörlerinden biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda [392, 393] ve elde edilen veriler doğrultusunda tuzsuz yağlı tohum tüketimlerinin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir. Ancak, değişen içerikleri nedeniyle farklı yağlı tohumların kardiyovasküler sağlık üzerinde farklı etki düzeylerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir [124, 125, 534].

Akdeniz diyetinin temel besinlerinden biri olan baklagillerin, KVH'ın gelişimine karşı koruma sağlayabilecek diyet faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir [535, 536]. Kurubaklagiller KVH'dan potansiyel koruyucu etkileri olduğu düşünülen fitosterol, posa, doymamış yağ asitleri, E vitamini, folat, selenyum, flavonoidler ve lignanlar için iyi kaynaklardandır [535, 537]. Ayrıca baklagil proteinlerinin hipokolesterolemik peptitlerin potansiyel kaynakları olduğu belirtilmektedir [538]. Liu ve diğerlerinin (2021) 41,243 katılımcının besin tüketim sıklığı kullanarak beslenme durumlarını değerlendirdikleri prospektif bir kohort çalışmada, meyve, sebze ve kurubaklagil tüketimi KVH nedenli mortalite ile ters ilişkili bulunmuştur [539]. Miller ve diğerleri (2017) de artmış kurubaklagil tüketiminin KVH ve KVH nedenli mortalite oranları ile ters ilişkili olduğunu saptamışlardır [540]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerin ortalama kurubaklagil tüketimlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.12). Mevcut verilerden hareketle kurubaklagil tüketiminin, lipid profili üzerindeki düzenleyici rolünün (Serum total, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerindeki düşürücü etkinin) yanı sıra açlık serum glikoz ve insülin düzeylerini düşürerek ve lipid peroksidasyonunu azaltarak [541] kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratabileceği ve KAH gelişim riskini düşürebileceği düşünülebilir.

Tam tahıl tüketimi, önemli ölçüde daha düşük KAH riski ile ilişkilendirilirken [542], rafine tahıl ve eklenmiş şeker tüketimi ise artmış KAH riski ile ilişkilendirilmektedir [122]. Eklenmiş şeker tüketiminin temelde insulin direncine ve hiperinsülinemiye neden olarak ve serum trigliserit, LDL ve total kolsesterol seviyelerinde artışlar yaratarak KAH riskini arttırabileceği belirtilmektedir [543, 544]. Tam tahıllar ise KVH'dan koruyucu etkileri olduğu bilinen lif, B grubu vitaminleri ve demir, magnezyum ve çinko gibi bazı iz mineralleri için iyi bir kaynaktır [119, 122]. Mellen ve diğerleri (2008) artmış tam tahıl tüketimini azalmış KVH riski ile ilişkilendirmişken, rafine tahıl tüketimi ile KVH gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır [542]. Yapılan başka bir çalışmada da tam tahıl alımı KAH insidansı ile ters ilişkili bulunmuştur [545]. Tam tahıl tüketiminin KAH olan hastalarda

aterosiklerozun ilerleyişini yavaşlattığı da başka bir çalışmanın sonucudur [546]. Mevcut çalışmada ise tahıl tüketimi ve ekmek çeşitlerinin tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca, çalışmada tatlı, çikolata ve toz şeker tüketimleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark söz konusu değilken ($p>0,05$), vaka grubundaki bireylerin pasta tüketimleri kontrol grubuna göre daha yüksek, bal/reçel tüketimleri ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.12). Vaka grubunda rafine tahıl ve eklenmiş şeker içeriğinin yüksek olduğu bilinen pasta tüketiminin daha fazla olması, literatüre benzer şekilde rafine ve eklenmiş şeker tüketiminin kardiyovasküler sağlık açısından risk olabileceğini düşündürmektedir.

Diyet yağlarının hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri fonksiyonel olarak birbirinden farklıdır [144]. Örneğin, diyetle yüksek doymuş yağ alımı, koroner kalp hastalığı için bilinen bir risk faktörü olan yüksek LDL-K konsantrasyonları ile ilişkilendirilmektedir [547]. Brassard ve diğerleri (2017) 4 hafta süreyle tereyağından zengin bir diyetin, izokalorik olan MUFA, PUFA ve yüksek karbonhidrattan zengin diyet modellerine göre LDL-K konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde daha fazla artırdığını saptamışlardır [548]. Khaw ve diğerlerinin (2018) de katılımcıların normal diyetlerine ek olarak rastgele 4 hafta süreyle 50 g/gün olacak şekilde sızma hindistan cevizi yağı, sızma zeytinyağı veya tuzsuz tereyağı tüketmelerini istedikleri çalışmada, LDL-K seviyelerinin tereyağı tüketen grupta diğer her iki gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [547]. Katılımcıların diyetle zeytinyağı, tereyağı, ayçiçek yağı, mısırözü yağı, fındık yağı, margarin ve kuyru yağı alımlarının sorgulandığı bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin tereyağı ($p=0,001$) ve margarin tüketimlerinin ($p<0,001$) kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur (Bkz Çizelge 4.12). Çalışmadan elde edilen veriler, doymuş yağ asitleri içeriği yüksek olan tereyağı tüketiminin KAH gelişimi için diyetsel risk faktörlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca artmış margarin tüketiminin de KAH gelişim riski üzerinde etkilere sahip olabileceği düşünülebilir. Çalışmanın örneklem sayısının düşük olması ve az çeşitte diyet yağının sorgulanmış olması diyet yağı ve KAH gelişim riski arasındaki ilişkinin daha net kurulamamış olmasındaki temel nedenlerdir. Yüksek miktarda işlenmiş gıda tüketimine dayanan günümüz diyetleri, soya fasulyesi yağı, palmiye yağı ve hindistancevizi yağı gibi daha önce yaygın olarak kullanılmayan ve sağlık üzerine etkileri iyi çalışılmamış birçok diyet yağını içermektedir [547]. Bu nedenle, farklı diyet yağlarının sağlık üzerine olan

etkilerinin daha iyi anlaşılması doğru beslenme önerilerinin geliştirilmesi için oldukça önemlidir.

Yüksek miktarlarda alkol tüketiminin, kardiyovasküler sağlık açısından risk olduğu bilinen serum trigliserit seviyelerini yükseltebileceği ve yüksek kan basıncına neden olabileceği belirtilmektedir [549, 550]. Yüksek LDL-K veya düşük HDL-K ile birlikte yüksek trigliserit seviyelerinin ise arter duvarlarında lipid birikimine neden olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini artırabileceği bildirilmektedir [550, 551]. Ayrıca, kardiyovasküler sağlık üzerinde tüketilen alkollü içeceğin türünün de önemli olduğu belirtilmektedir [377]. Bu çalışmada tüketilen alkollü içeceğin türü ve hastalık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz Çizelge 4.12). Katılımcıların alkol tüketim oranlarının düşük olması, alkollü içeceğin türü ve KAH gelişim riski arasındaki ilişkiye dair yorum yapmayı güçleştirmektedir. Alkolün en iyi bilinen olumlu sağlık etkisi HDL-K düzeyinde yarattığı küçük bir artışken, düzenli fiziksel aktivitenin HDLK'ü yükseltmenin daha etkili bir yolu olduğu belirtilmektedir [551]. Amerikan Kalp Birliği alkol tüketimi ile daha iyi bir kalp sağlığı arasında neden-sonuç ilişkisine dair yeterli kanıt olmadığını ve kardiyovasküler hastalık riskini potansiyel olarak azaltabileceği düşünülen kırmızı şaraptaki flavonoidler ve diğer antioksidanların üzüm, kırmızı üzüm suyu veya yaban mersini gibi diğer besinlerden de alınabileceğini bildirmektedir [551]. Amerikan Kalp Birliğinin önerileri doğrultusunda kardiyovasküler sağlığın korunması için aşırı alkol tüketiminden kaçınılması, alkol tüketimi yerine düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı bir diyetin tercih edilmesi ve alkol tüketilecekse ılımlı düzeyde kırmızı şarap tüketilmesine yönelik önerilerde bulunulabilir.

Kahve, insan vücudunda antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-mutajenik özelliklere sahip olduğu düşünülen kafein, klorojenik asitler ve diterpenler gibi biyoaktif bileşenler içermektedir [552, 553]. Bu biyoaktif bileşenleri ile kahve tüketiminin kardiyovasküler sağlıkta dâhil olmak üzere sağlık üzerinde önemli etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir [552-554]. Shahinfar ve diğerlerinin (2021) prospektif kohort çalışmalar üzerinde gerçekleştirdiği bir meta analizde daha yüksek kahve alımı daha düşük KVH gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir [554]. Yapılan farklı iki çalışmada da 3-4 fincan kahve tüketiminin koroner arter kalsifikasyon riskini düşürdüğü tespit edilmiştir [555, 556]. Patel ve diğerleri (2017) ise kahve tüketim miktarı ve koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını saptamışlardır ($p>0,05$) [557]. Başka bir prospektif kohort çalışmada da

kahve tüketimi ile KKH gelişim riski arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (p>0,05) [558]. Yapılan bu çalışmada da, tüketilen filtre kahve, insant kahve ve türk kahve miktarları ile hastalık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.13). Her iki grupta da kahve çeşitlerindeki düşük tüketim ortalamalarının sonucu etkilemiş olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Sağlıklı beslenme düzeninin bir parçası olarak düzenli çay tüketiminin, kardiyovasküler sağlıkta rol oynayabileceği bildirilmektedir [559]. Literatürde yüksek flavonoid içerikleri ile hem siyah hem de yeşil çayın KVH'ların gelişim riskini azalttığına işaret eden çalışmalar vardır [560-562]. Zhang ve diğerleri (2015) tarafından gerçekleştirilen bir meta analizde, artan çay tüketiminin KKH'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır [562]. Başka bir meta analizde de, günlük çay tüketimindeki her bir fincan (236,6 mL) artışın, KVH gelişim riski üzerinde ortalama %2 düşüş sağladığı tespit edilmiştir [563]. Bu çalışmada ise siyah çay, yeşil çay ve bitki çaylarının tüketimleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde bir farklılığın olmadığı görülmektedir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.13). Hem vaka hem de kontrol grubunda tüketilen çayın büyük bir kısmını siyah çay oluşturmaktadır (sırasıyla 895,88±505,04 mL; 954,75±426,01 mL) (Bkz. Çizelge 4.13). Mevcut çalışma sonuçları çay tüketimi ve kardiyovasküler sağlık arasındaki olası ilişkiyi destekler nitelikte değildir.

Çikolatanın bileşimindeki kakaonun içermiş olduğu polifenoller ve flavonoidler ile kardiyovasküler sağlık üzerinde etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir [564, 565]. Ayrıca, çikolatanın potasyum, çinko, selenyum ve magnezyum gibi önemli minerallerin yanı sıra E vitamini ve linoleik asit benzeri içerikleri ile KKH riskini azaltabileceği bildirilmektedir [565, 566]. Ho ve diğerleri (2021) düzenli çikolata tüketiminin KAH gelişim riskini azalttığını saptamışlardır [567]. Ren ve diğerlerinin (2019) 14 yayından elde ettiği verileri değerlendirdiği bir meta analizde, 100 g/haftanın altında çikolata tüketiminin daha düşük KVH riski ile ilişkili olduğu, ancak yüksek şeker içeriği nedeniyle daha fazla miktarlarda tüketiminin olumsuz sağlık etkileri olduğu sonucuna varılmıştır [568]. Mevcut çalışmada vaka grubundaki bireylerin sütlü ve bitter çikolata tüketimleri (sırasıyla 2,40±4,36 g/gün; 3,87±14,53 g/gün) ile kontrol grubundaki bireylerin tüketimleri (sırasıyla 1,58±2,82 g/gün; 1,31±5,07 g/gün) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.13). Bu sonuç çikolata çeşitlerinin tüketim miktarları ile koroner arter sağlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığına işaret etmesine rağmen vaka grubundaki

bireylerde daha fazla miktarlarda tüketimlerin olduğu görülmektedir. Elde edilen veriler, çikolata ve kardiyovasküler sağlık arasındaki ilişkinin henüz net olmadığını ve tüketim miktarına bağlı olarak bu ilişkinin değişebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, kardiyovasküler sağlık üzerindeki olası olumlu etkilerinin gerçekleşebilmesi için hangi çikolata çeşidinden ne miktarda tüketileceğinin gelecek çalışmalarda belirlenmesi önemlidir.

Çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu ve bu durumun çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle, kesin yargılara varabilmek için besinler ve içecekler ile kardiyovasküler sağlık arasındaki ilişkinin araştırıldığı daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.5.3. Vaka grubunun çalışma öncesi ve çalışma sürecinde diyetle günlük aldıkları enerji ve besin ögeleri miktarlarının değerlendirilmesi

Çalışmada, 8 hafta süreyle Grup V-1'de tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte uygulanan 1.560 mg/gün omega-3 suplemantasyonunun ve Grup V-2'de omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve besin ögeleri miktarları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (Bkz. Çizelge 4.14). Her iki gruba da uygulanan tıbbi beslenme tedavisinde herhangi bir enerji kısıtlaması yapılmaksızın "az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri" anlatılmıştır.

Vücut ağırlığı kontrolü ve obezite üzerinde etkileri araştırılan önemli besin ögelerinden biri omega-3 ÇDYA'dir [569]. Ancak, omega-3 suplemantasyonunun vücut ağırlığı denetiminde en önemli etkenlerden biri olduğu bilinen diyetle enerji (kkal) alımı üzerindeki etkileri tartışmalıdır [570-572]. Omega-3 yağ asitleri alımının diyetle enerji (kkal) alımını azalttığı yönündeki görüşün temel dayanağı iştahı baskılayıcı etki göstermesidir [571, 573]. Diyetteki yağ bileşiminin bazı iştah düzenleyici hormonların salınımı üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir [573]. Örneğin, uzun zincirli ÇDYA'nin kolesistokinin salınımını uyarmada zincir uzunluğu daha kısa olan yağ asitlerine göre daha etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır [574, 575]. Ayrıca, EPA ve DHA alımının mezokortikolimbik ve endokannabinoid yolakları üzerindeki etkileri ile iştahı baskılayarak enerji alımını azaltabileceği ileri sürülmektedir [573]. Harden ve diğerlerinin (2014) katılımcıların diyetlerine 12 hafta süreyle DHA'dan zengin bir yağ veya oleik asitten zengin bir yağ takviyesi yaptıkları çalışmada, DHA takviyesinin oleik asit takviyesine göre enerji (kkal) alımını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğünü saptamışlardır ($p<0,05$) [571].

Ratlar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da 5 hafta süreyle 1g/gün EPA takviyesinin besin alımını azalttığı saptanmıştır ($p<0,05$) [570]. De Mello ve diğerlerinin (2019) gerçekleştirdiği çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun enerji (kkal) alımı üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [572]. Yapılan bu çalışmada, çalışma öncesi diyetle enerji (kkal) alımı değerlendirildiğinde; Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Ancak hem çalışma öncesi hem de sürecinde Grup V-1'deki bireylerin enerji (kkal/kg) oranlarının Grup V-2'deki bireylerden daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Çalışmada öncesi ve çalışma sürecinde diyetle enerji (kkal) alımı ve enerji (kkal/kg) oranı değerlendirildiğinde, 8 hafta süreyle hem tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte 1.560 mg/gün omega-3 suplemantasyonu uygulanan Grup V-1 hem de omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın tıbbi beslenme tedavisi uygulanan Grup V-2 için anlamlı düzeyde bir değişikliğin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Her iki gruba da uygulanan tıbbi beslenme tedavisinde herhangi bir enerji kısıtlaması yapılmaksızın "az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri" anlatılmıştır. Bu nedenle uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin diyetle enerji (kkal) alımı üzerinde herhangi bir değişiklik yaratmaması beklenilen bir durumdur. Bu çalışmadan elde edilen ve literatürde var olan veriler, omega-3 suplemantasyonunun diyetle enerji (kkal) alımı üzerindeki etkilerinin henüz tutarlı olmadığını ve uygulanan doz/uygulama süresine bağlı olarak etkinliğinin değişebileceğini düşündürmektedir [570-572]. Bu nedenle omega-3 suplemantasyonunun diyetle enerji (kkal) alımı üzerinde etkili olup olmadığı ve diyetle enerji (kkal) alımını yönetmek amaçlı kullanılacak ise etkili doz ve sürenin ne olduğu yapılacak yeni çalışmalar ile ortaya konmalıdır.

Omega-3 yağ asitleri suplemantasyonunun, diyetle enerji alımı üzerindeki etkisinin yanı sıra diğer besin ögeleri üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi de önemli bir konudur [571, 576]. Payahoo ve diğerlerinin (2018) 4 hafta süreyle 60 katılımcının rastgele yarısına günde iki kez 1 g omega-3 içeren kapsül (1 kapsül: 180 mg EPA + 120 mg DHA), diğer yarısına ise plasebo uyguladıkları çalışmada, müdahale sürecinde omega-3 suplemantasyonu yapılan grupta diyetle protein (g) alımlarının müdahale öncesine göre anlamlı düzeyde düştüğü ($p<0,05$), plasebo grubunda ise müdahale sürecinde ve öncesi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) [576]. Yapılan başka bir çalışma da omega-3 takviyesinin oleik asit takviyesine göre diyetle protein (g) alımını anlamlı düzeyde değiştirmediği saptanmıştır ($p>0,05$) [571]. Mevcut çalışmada Grup V-1'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle total protein (g) ve hayvansal kaynaklı protein (g) alımlarının çalışma öncesine göre

daha düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Ayrıca çalışma öncesi diyetle protein (g) ve hayvansal kaynaklı protein (g) alımları açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık yokken, çalışma sürecinde Grup V-1'deki bireylerin diyetle protein (g) alımlarının Grup V-2'deki bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Bu sonuçlar diyetle total protein (g) ve hayvansal kaynaklı protein (g) alım miktarları üzerinde omega-3 suplemantasyonunun etkili olabileceğini ve Grup V-1'de çalışma sürecinde protein alımındaki azalmanın temelde hayvansal kaynaklı protein alımındaki azalmadan kaynaklanmış olduğunu düşündürmektedir.

Omega-3 suplemantasyonunun diyetin önemli makro bileşenlerinden biri olan diyetle karbonhidrat (g) alımı üzerindeki etkisi de araştırılmaktadır [420, 571, 576]. Munro ve diğerlerinin (2013) katılımcılara 12 hafta süreyle günde 6 kapsül omega-3 suplemantasyonu (her bir kapsül 270 mg DHA ve 70 mg EPA içermektedir.) veya günde 6 kapsül plasebo uyguladıkları çalışmada, diyetle karbonhidrat (g) alımları açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır [420]. Başka bir çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun diyetle karbonhidrat (g) alımını azaltabileceği sonucuna varılmıştır [576]. Mevcut çalışmada hem Grup V-1 hem Grup V-2'de çalışma öncesi ve sürecinde arasında diyetle karbonhidrat (g) alımları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişikliğin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Ayrıca, hem çalışma öncesi hem de çalışma sürecinde diyetle karbonhidrat (g) alımları açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Omega-3 suplemantasyonunun diyetle karbonhidrat (g) alımı üzerindeki etkilerine dair literatürde çok sınırlı sayı da çalışma olması yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Omega-3 suplemantasyonunun diyetle yağ (g) alım miktarı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, omega-3 ve obezite arasındaki ilişkinin daha net ortaya konması açısından önemlidir [571, 576]. Omega-3 suplemantasyonunun besin ögelerinin alım miktarı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, omega-3 takviyesi sonrası diyetle toplam yağ (g) alımının anlamlı düzeyde düştüğü tespit edilmiştir [576]. Katılımcılara 12 hafta süreyle omega-3 suplemantasyonu veya plasebo uygulanan bir çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun diyetle toplam yağ (g) alımı üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [420]. Bu çalışmada, çalışma öncesi ve sürecinde diyetle yağ (g) alımı ve toplam yağ (%) değerlendirildiğinde, hem Grup V-1 hem de Grup V-2 için anlamlı düzeyde bir değişikliğin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Ancak

hem Grup V-1 hem de Grup V-2'de çalışma sürecinde DYA (%) ve kolesterol (mg) alımlarının çalışma öncesine göre anlamlı düzeyde daha düşük ($p<0,001$), TDYA (%)'nın ise anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Ayrıca, Grup V-2'deki bireylerin çalışma sürecinde ÇDYA (%)'nin de çalışma öncesine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Hem çalışma öncesi hem de çalışma sürecinde diyetle toplam yağ (g), TDYA (%), ÇDYA (%) ve kolesterol (mg) alımları açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Ancak, çalışma sürecinde Grup V-1'deki bireylerin DYA (%)'sinin Grup V-2'deki bireylerden daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Grup V-2'deki bireylerin çalışma sürecinde diyette DYA (%)'sinde meydana gelen düşüşün Grup V-1'dekilerden fazla olduğu söylenebilir. Bu durum Grup V-2'deki bireylerin diyette doymuş yağ alımını azaltmaya yönelik diyet ilkelerine daha fazla uyum gösterdiklerini düşündürmektedir. Mevcut çalışma sonuçları omega-3 suplemantasyonunun diyetle toplam yağ (g) alımı ve yağ örüntüsü üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığına işaret etmektedir. Ancak literatürde omega-3 suplemantasyonunun diyetle yağ (g) alımı ve yağ örüntüsü üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışma sayısının az ve çalışma sonuçlarının çelişkili olduğu göz ardı edilmemelidir. Her iki grupta da diyetle toplam yağ (g) alımı açısından çalışma öncesi ve sürecinde arasında anlamlı bir değişiklik olmazken, diyet yağ örüntüsünün çalışma sürecinde değiştiği (DYA (%) ve diyetle kolesterol (mg) alımının azalması ve TDYA (%) ve ÇDYA (%)'nın artması yönünde) görülmektedir. Bu durum omega-3 suplemantasyonu olsun ya da olmasın "az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri" anlatılan her iki grupta da, enerjinin yağdan gelen oranının dağılımında kardiyovasküler sağlığın korunması yönünde olumlu bir değişikliğin olduğunu ve uygulanan tıbbi beslenme tedavisine hastaların uyum sağladığını düşündürmektedir.

Omega-3 suplemantasyonunun diyetle omega-3 yağ asitleri (g), omega-6 yağ asitleri (g) alımları ve omega-6/omega-3 oranı üzerindeki etkileri de araştırılması gereken bir diğer konudur. Keshavarz ve diğerlerinin (2018) 12 hafta süreyle 65 katılımcının 32'sine gün de 6 kapsül omega-3 (1 kapsül 180 mg EPA ve 120 mg DHA içermektedir.) suplemantasyonu ve geriye kalan 33 katılımcıya plasebo uyguladıkları çalışmada, gruplar arasında diyetle EPA ve DHA alımları açısından anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur [577]. Başka bir çalışmada da 12 hafta süreyle 2160 mg/gün omega-3 suplemantasyonunun, diyetle omega-3 ÇDYA (g) alım miktarını plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde değiştirmediği saptanmıştır [420]. Yapılan bu çalışmada çalışma öncesi ve sürecinde diyetle omega-6 yağ

asitleri (g) alımı değerlendirildiğinde, hem Grup V-1 hem de Grup V-2 için anlamlı düzeyde bir değişikliğin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi ve sürecinde diyetle omega-3 yağ asitleri (g) alımları ve omega-6/omega-3 oranı değerlendirildiğinde ise Grup V-2'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle omega-3 yağ asitleri (g) alımlarının çalışma öncesine göre daha yüksek, omega-6/omega-3 oranının ise daha düşük olduğu (yaklaşık 13/1'den 10/1'e düştüğü) tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grup V-1'de ise diyetle omega-3 yağ asitleri (g) alımı ve omega-6/omega-3 oranı açısından çalışma öncesi ve sürecinde arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Bu durum hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisine Grup V-2'deki bireylerin daha fazla uyum sağladığını düşündürmektedir. Grup V-1'deki bireylerin diyetle omega-3 yağ asitleri (g) alımlarını artırmaya yönelik diyet ilkelerine daha az uyum sağlamalarının altında yatan temel neden; omega-3 yağ asidi suplemantasyonu alıyor olmalarının yarattığı "yeterli omega-3 alıyorum" algısı olmuş olabilir.

Omega-3 suplemantasyonunun diyetle toplam posa (g) alımı üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, omega-3 suplemantasyonu sonrası diyetle toplam posa (g) alımının çalışma öncesine göre anlamlı düzeyde değişmediği sonucuna varılmıştır ($p>0,05$) [576]. Mevcut çalışmada Grup V-2'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle toplam posa (g) ve çözünmez posa (g) alımlarının çalışma öncesine göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Ayrıca çalışma öncesinde toplam posa (g), çözünür posa (g) ve çözünmez posa (g) alımları açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık söz konusu değilken, çalışma sürecinden Grup V-2'deki bireylerin toplam posa (g) ve çözünür posa (g) alımlarının Grup V-1'deki bireylerden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.14). Çalışma sonuçları doğrultusunda omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın anlatılan "az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerinin" diyetle posa alımını artırmaya yönelik daha iyi bir yaklaşım olabileceği düşünülebilir. Ancak konu ile ilgili litaratürde oldukça sınırlı verinin olması nedeniyle kesin yargılara varabilmek için büyük örneklemli yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

5.6. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeylerinin ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

5.6.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Koroner arter hastalığı olan ve KAH riski yüksek bireylerde bazı biyokimyasal parametrelerin izlemi büyük önem teşkil etmektedir [578, 579]. Serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K, Trigliserit, CRP, açlık kan glikozu, açlık insülini, fosfor, kalsiyum, hs-TnT ve adiponektin düzeylerinin izlemi, hem KAH gelişim riskininin tayini hem de KAH olan bireylerde tedavi sürecinin takibi ve değerlendirilmesi amacıyla yapılabilmektedir [50, 578-580]. Serum fetuin-A konsantrasyonları ise KAH olan bireylerde çalışılan güncel biyobelirteçlerden biridir [33, 250].

Dislipidemi, KAH gelişim riskinin artışı ile ilişkilendirilen en önemli faktörlerden biridir. Yüksek serum total kolesterol, LDL-K ve VLDL-K düzeyi ile düşük HDL-K düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmektedir [81]. Aterojenik dislipidemi olarak adlandırılan düşük HDL-K ve yüksek trigliserit konsantrasyonlarının birlikte varlığı ise LDL-K'den bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve KVH risk tayininde kullalabileceği bildirilmektedir [581, 582]. Yapılan çalışmalar yüksek serum LDL-K düzeylerinin makrofaj göçüne yol açarak köpük hücre oluşumuna katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır [82, 83]. Serum total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeylerinin inflamatuar belirteçlerle pozitif ilişkili, HDL-K düzeylerinin ise negatif ilişkili olduğu belirtilmektedir [582]. Ayrıca trigliseridden zengin lipoproteinler, arterlerde artmış düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkilendirilmektedir [82, 83]. HDL-K'ün ise endotel hücrelerinde anti-inflamatuar, antiapoptotik ve antitrombotik etkileri ile koroner arter sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğundan bahsedilmektedir [583]. Dimitriadis ve diğerleri (2016) KAH risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmada, KAH olan bireylerde olamayan bireylere göre serum trigliserit düzeylerinin daha yüksek ($p<0,001$), HDL-K düzeylerinin ise daha düşük ($p<0,05$) olduğunu saptamışlardır. Total kolesterol ve LDL-K açısından KAH olan ve olmayan bireyler arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı da çalışmanın bir diğer sonucudur ($p>0,05$) [378]. Mohammadi-Noori ve diğerleri (2020) ise koroner arter kalsifikasyonu olan bireylerin sağlıklı bireylere göre serum HDL-K düzeylerinin daha düşük ($p<0,001$), serum LDL-K düzeylerinin ise daha yüksek ($p<0,05$) olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak, serum total kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından

gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [241]. Yapılan başka bir çalışma da ise koroner arter hastalıkları olan ve olmayan gruplar arasında total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [584]. Yapılan bu çalışmada, serum total kolesterol (mg/dL), LDL-K (mg/dL), HDL-K (mg/dL) ve trigliserit (mg/dL) düzeyleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatisitiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.15). Vaka grubundaki bireylerde serum total kolesterol düzeyi ≥200 mg/dL olanların oranı %58,8, LDL-K düzeyi ≥130 mg/dL olanların oranı %52,9, HDL-K düzeyleri ≤40 mg/dL olanların oranı %44,1 ve trigliserit düzeyleri ≥150 mg/dL olanların oranı %44,1 iken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla %57,5, %47,5, %40,0 ve %40,0'tır. Serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit düzeylerinin referans aralıklarına göre dağılımları açısından da vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.17). Bu sonuçlar serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigiliserit düzeyleri açısından KAH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koysa da çalışmanın örneklem sayısının düşük olduğu ve daha büyük örneklemli çalışmalarda belirtilen mekanizmalar aracılığıyla KAH gelişim riski üzerinde önemli etkilere sahip olabilecekleri göz ardı edilmemelidir [241, 378, 582, 585].

Serum açlık kan glikoz (mg/dL), açlık insülin (µIU/mL) düzeylerinin ve HOMA-IR değerinin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri araştırılan bir diğer önemli konudur. Bazı veriler, prediyabet aralığındaki yüksek açlık kan glikoz değerlerinin, normal glikoz değerlerine göre daha yüksek KVH gelişim riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [586, 587]. Ayrıca artmış glikoz ve insülin konsantrasyonlarının pro-aterojenik etkilere sahip olabileceği belirtilmektedir [588]. İnsulin direnci varlığının da KAH gelişimi için önemli risk faktörleri olan endotelyal disfonksiyon, pro-inflamatuar durum ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır [589, 590]. Bu nedenle, KAH gelişim riski tayininde serum açlık kan glikozu, açlık insülin konsantrasyonları ve HOMA-IR değerinin kullanılıp kullanılamayacağı konusunda araştırmalar hız kazanmıştır [588, 589]. Mossmann ve diğerlerinin (2015) 26 KAH olanve 28 KAH olmayan katılımcının serum açlık kan glikoz (mg/dL), açlık insulin (µIU/mL) ve HOMA-IR değerlerini değerlendirdikleri çalışmada, gruplar arasında serum açlık glikoz ve açlık insülin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı, ancak HOMA-IR değeri 4.21'in üzerinde olanların KAH gelişim riskinin arttığı saptanmıştır [589]. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise KAH olan bireylerde olmayan bireylere göre serum açlık kan glikoz

düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05) [378]. Vafaeimanesh ve diğerlerinin (2018) 70 KAH olan ve 50 KAH olmayan katılımcıda serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeylerini, HOMA-IR değerini ve insülün direnci (HOMA-IR >2,5) durumunu değerlendirdikleri çalışmada, serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05). Aynı çalışmada insilün direnci (HOMA-IR >2,5) varlığı, KAH olan grupta %61,4, KAH olmayan grupta ise %46 oranında saptanmıştır. İnsülin direnci varlığının yüzde dağılımı açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) [588]. Mevcut çalışmada, serum açlık kan glikozu (mg/dL) ve açlık insülin (µIU/mL) düzeyleri ve HOMA-IR değeri açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.15). Vaka grubundaki bireylerin serum açlık kan glikoz ortalamaları 101,41±12,59 mg/dL olarak tespit edilmişken, kontrol grubunda 100,68±17,01 mg/dL'dir. Ayrıca, serum açlık kan glikozunun ve açlık insülinin referans aralıklarına göre değerlendirilmesi açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.17). Çalışma başlangıcında bireylerin HOMA-IR skorları değerlendirildiğinde ise, vaka grubundaki bireylerin %35,3'ü kontrol grubundaki bireylerin ise %45,0'ının HOMA-IR skorunun ≥2,7 olduğu saptanmıştır. Çalışma başlangıcındaki HOMA-IR skorunun % dağılımı açısından hem vaka ve kontrol hem de Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.19). Literatürde serum açlık kan glikoz, açlık insülin ve HOMA-IR değerinin KAH gelişim riski üzerindeki etkisi ve KAH risk tayininde kullanılıp kullanılamayacaklarına yönelik veriler çelişkilidir [378, 588, 589]. Mevcut çalışma verileri bu parametrelerin KAH gelişimi için belirleyici risk faktörleri olabileceği hipotezini desteklememektedir.

Makrofajların, düz kas hücrelerinin ve endotelyal hücrelerin proliferasyonu ve aktivasyonu ile ilişkilendirilen inflamasyonun ateroskleroz gelişiminde önemli roller üstlendiği düşünülmektedir [591]. Koroner arter kalsifikasyonu olan ve olmayan gruptaki bireylerin serum CRP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, serum CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [592]. Yapılan başka bir çalışmada ise KAH olan bireylerin serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) [593]. Tajfard ve diğerlerinin (2018) gerçekleştirdiği çalışmada da, artan serum hs-CRP seviyelerinin KAH'ın şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve KAH gelişim riskini öngörmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [594]. Bu çalışmada, vaka ve kontrol grupları arasında serum CRP düzeyleri açısından anlamlı bir

farklılığın olmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.15). Çalışmada vaka grubundaki bireylerde serum CRP düzeyi ≥1 mg/dL olanların oranı %97,1 iken, kontrol grubunda bu oran %92,5'dir. Serum CRP düzeylerinin referans aralıklarına göre dağılımları açısından da vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.17). Mevcut çalışmada, serum CRP düzeyleri ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olmasına rağmen inflamasyonun koroner sağlık üzerindeki bilinen olumsuz etkileri göz ardı edilmemelidir [591].

Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, kardiyovasküler sağlık da dâhil olmak üzere sağlığın korunması için vücudumuz tarafından dar bir aralıkta düzenlenir. Bu nedenle, kalsiyum ve fosfor homeostazındaki anormallikler, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilendirilmektedir [595]. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin 7553 KAH olan birey üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada, KAH olan (n: 2442) bireylerin serum kalsiyum düzeylerinin KAH olmayan (n:5111) bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (p<0,001), ancak serum fosfor düzeyleri açısından benzer ilişkinin olmadığı saptanmıştır (p>0,05) [595]. Yapılan başka bir çalışma da ise koroner arter kalsifikasyonu olan bireylerin serum fosfor düzeylerinin olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuşken (p<0,05), serum kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) [592]. Wang ve diğerleri (2020) ise serum kalsiyum düzeylerinin KAH ile ters ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [596]. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan bireylerin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır (p>0,05) [382]. Yapılan bu çalışmada vaka grubunda serum fosfor düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu (p<0,05), serum kalsiyum düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bulunmuştur (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.15). Çalışmada, vaka grubunda serum kalsiyum düzeyi referans aralığında olan bireylerin oranı %88,2, serum fosfor düzeyleri referans aralığında olan bireylerin oranı ise %73,5 iken, kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %92,5 ve %92,5'dir. Serum fosfor düzeyi referans aralığının altında olan bireylerin oranı vaka grubunda %26,5 iken, kontrol grubunda bu oran %2,5'dir. Serum fosfor düzeylerinin referans aralıklarına göre dağılımları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmışken (p<0,05), serum kalsiyum düzeylerinin referans aralıklarına göre dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.17). Çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda düşük serum fosfor düzeylerinin KAH gelişimi için bir risk

faktörü olabileceği düşünülebilir. Ancak, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile KAH gelişim riski arasındaki ilişki hala net değildir [592, 595, 596]. Bu nedenle kardiyovasküler sağlık da dâhil olmak üzere genel sağlığın kounması amaçlı serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin referans aralıklarda olmasını hedeflemek akılcı bir yaklaşım olabilir.

Serum hs-TnT konsantrasyonlarındaki düşük düzeylerdeki yükselişler bile akut koroner olayların artmış riski ile ilişkilendirilmektedir [597]. Yüksek hs-TnT seviyeleri ile KAH arasındaki ilişkinin kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu belirtilmektedir [598]. Ndrepepa ve diğerleri (2011) koroner arter darlığı yüksek düzeylerde olan bireylerin serum hs-TnT konsantrasyonlarının darlığı daha düşük derecede olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0,001$) [599]. Yamazaki ve diğerlerinin (2016) koroner anjiyografi olan 408 hastanın serum hs-TnT düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, hs-TnT düzeylerinin KAH teşhisi konan bireylerde daha yüksek olduğu ve KAH varlığının tahmininde hs-TnT düzeylerinin bağımsız bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır [600]. Mevcut çalışmada, vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcındaki serum hs-TnT konsantrasyonlarının (376,24±1125,76 ng/mL) kontrol grubuna göre (13,32±25,42 ng/mL) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.15). Ayrıca çalışmada serum hs-TnT düzeyleri referans aralığının üzerinde olanların oranı vaka grubunda %94,1, kontrol grubunda ise %57,5 olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.17). Yüksek serum hs-TnT düzeylerinin, KAH gelişimi için önemli bir biyobelirteç ve risk faktörü olabileceği sonucuna varılabilir.

Adiponektinin, insülin duyarlılığını artırarak, hepatik trigliserit birikimini azaltarak [51], HIF-1'in ekspresyonunu indükleyerek [52], AMPK ve Akt'yi aktive ederek [53], insan monosit türevli makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü engelleyerek [50] ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu baskılayarak [311] KAH gelişimine karşı potansiyel koruyucu bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Ancak, adiponektin ile KAH arasındaki ilişki hâlâ net değildir ve literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [55-58]. Vidhate ve diğerlerinin (2021) 286 KAH olan ve 188 KAH olmayan bireyin serum adiponektin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, KAH olan bireylerin serum adiponektin düzeylerinin KAH olmayanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) [54]. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan bireylerden oluşan grupların serum adiponektin düzeylerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise serum adiponektin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) [318]. Yapılan bu çalışmada,

bireylerin serum adiponektin konsantrasyonları değerlendirildiğinde; vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.15). Çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireyler (n:47) ve kontrol grubu arasında da serum adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.16). Bu çalışma sonuçları serum adiponektin düzeylerinin KAH gelişim riski üzerinde etkili bir faktör olduğu hipotezini desteklememektedir. Ancak, adiponektin ile KAH arasındaki ilişkiye dair kesin yargılara varabilmek ve etki mekanizmalarının daha net ortaya konulabilmesi için daha büyük örneklemli çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Fetuin-A, özellikle koroner arter kalsifikasyonu başta olmak üzere birçok süreçte aldığı roller ile kardiyovasküler sağlık üzerinde multi-fonksiyonel etkiye sahip bir glikoproteindir [33, 241, 382, 383]. Makrofaj de-aktivasyonuna [242], vasküler düz kas hücrelerinin kalsifikasyonunun inhibisyonuna katılan [243] fetuin-A'nın ektopik kalsifikasyon inhibitörü gibi davrandığı ve vasküler kalsifikasyonun düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir [245, 246]. Literatürde, düşük serum fetuin-A'nın KAH için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmaların [30, 382] aksine yüksek serum fetuin-A düzeylerinin risk olabileceğini [33, 34, 383] veya aralarında ilişki olmadığını [35, 36] bildiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle, serum fetuin-A ve KAH arasındaki ilişkiyi inceleyen son yıllardaki çalışmaların sonuçlarının bir biri ile çelişkili olduğu görülmektedir [33, 241, 382, 383]. Göçer ve diğerlerinin (2020) 52 KAH olan ve 30 KAH olmayan bireyin serum fetuin-A düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, KAH olan bireylerin serum fetuin-A konsantrasyonlarının daha düşük (p=0,05) ve fetuin-A konsantrasyonları ile KAH şiddeti arasında ters bir ilişkili olduğu bulunmuştur (p<0,05) [382]. Düşük serum fetuin-A düzeylerinin kalsiyum fosfat birikimini arttırarak ve inflamatuar süreçte rol oynayarak koroner kalsifikasyonu arttırabileceği de başka bir çalışmanın sonucudur [27]. Zheng ve diğerlerinin (2021) 92 KAH olan ve 60 KAH olmayan bireyin serum fetuin-A konsantrasyonlarını değerlendirdiği çalışmada ise serum fetuin-A düzeylerinin KAH olan bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,001) [383]. Yapılan başka bir çalışmada ise serum fetuin-A konsantrasyonları ile koroner arter kalsifikasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p>0,05) [36]. Bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A konsantrasyonlarının (1009,02±83,91 ng/mL) kontrol grubuna göre (932,15±77,28 ng/mL) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001) (Bkz. Çizelge 4.15). Ayrıca, çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylerin (çalışma sürecinde dışlanan KAH olan bireylerinde dâhil edildiği,

n:47) serum fetuin-A konsantrasyonları da kontrol grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Bkz. Çizelge 4.16). Bu çalışmadan elde edilen veriler, yüksek serum fetuin-A düzeylerinin KAH gelişimi için bir risk faktörü olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, literatürde var olan çelişkili çalışma sonuçları [33, 241, 382, 383] nedeniyle, serum fetuin-A düzeyi ile KAH riski arasındaki ilişki hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Serum fetuin-A düzeyi ve KAH gelişim riski arasında ilişki olup olmadığının ve ilişki var ise yönünün ne olduğunun daha net ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, önümüzdeki yıllarda serum fetuin-A düzeyi KAH gelişim riskini belirlemede rutin bir biyokimsal parametre olarak kullanılacaksa ölçüm maliyetlerinin yeni yöntemlerle düşürülmesi gerekmektedir.

5.6.2. Vaka grubundaki bireylerin çalışma başlangıcında ve sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Diyetle omega-3 yağ asitlerinden zengin kaynakların ve balık yağı tüketiminin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ters ilişkili olduğu belirtilmektedir [19, 601]. Omega-3 ÇDYA'nin anti-aterojenik etkilerine dair bazı potansiyel mekanizmalar; lipid ve glikoz metabolizması üzerindeki iyileştirici etkileri, insülin duyarlılığı üzerindeki olumlu etkileri, anti-platelet aktivitesi ve anti-inflamatuar etkileri olarak sıralanabilir [602]. Bu nedenle omega-3 ÇDYA'nin kardiyovasküler sağlık üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit, CRP, açlık kan glikozu, açlık insülini ve adiponektin düzeyleri değerlendirilmektedir [186, 603]. Bu biyokimyasal parametrelerin yanı sıra omega-3 ÇDYA alımının KAH gelişim riski ile ilişkilendirilen serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar da devam etmektedir.

Omega-3 suplemantasyonunun lipit profili üzerindeki etkilerinin araştırılması, omega-3 ÇDYA ve KAH arasındaki ilişkinin daha net ortaya konmasına olanak sağlayacaktır [603]. Salim ve diğerlerinin (2017) 42 KAH olan bireyin yarısına 8 hafta süreyle 1200 mg/gün omega-3 suplementasyonu diğer yarısına plasebo uyguladıkları çalışmada; çalışma başlangıcında ve sonundaki serum total kolesterol, HDL-K ve trigliserit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamışken, çalışma sonunda omega-3 suplemantasyonu yapılan grupta serum LDL-K düzeylerinin plasebo uygulanan gruba göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) [186]. Başka bir çalışmada ise KAH olan

hastalarda omega-3 suplemantasyonun serum total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) [603]. Yapılan bu çalışmada, hem Grup V-1 hem de Grup V-2'de çalışma sonundaki serum total kolesterol (sırasıyla 140,13±31,46 mg/dL; 143,83±31,27 mg/dL) ve LDL-K düzeylerinin (sırasıyla 76,50±24,80 mg/dL; 81,61±30,16 mg/dL) çalışma başlangıcındaki serum total kolesterol (sırasıyla 188,78±47,92 mg/dL; 211,67±47,35 mg/dL) ve LDL-K düzeylerine (sırasıyla 124,94±34,48; 136,56±36,53 mg/dL) göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Serum HDL-K (mg/dL) ve trigliserit (mg/dL) düzeyleri açısından ise hem Grup V-1 hem de Grup V-2'deki bireylerin çalışma başlangıcındaki ve sonundaki düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hem çalışma başlangıcındaki hem de çalışma sonundaki serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit düzeyleri değerlendirildiğinde ise Grup V-1 ve Grup V-2 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Bu sonuçlar omega-3 suplemantasyonu olsun ya da olmasın KAH olan bireylere uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin (az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri) serum total kolesterol ve LDL-K seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğunu, ancak serum HDL-K ve trigliserit konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik yaratmadığını ortaya koymaktadır. Bu durum omega-3 suplemantasyonunun serum lipid profili üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olmadığını, tıbbi beslenme tedavisinin ise lipit profili üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Daha önceki bölümlerde hem Grup V-1 hem de Grup V-2'deki bireylerin az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerine uyumunun bir sonucu olarak diyette yağ örüntüsünün kardiyovasküler sağlığı korumaya yönelik değiştiğinden bahsedilmiştir. Bu veriler doğrultusunda, olumlu yönde değişen diyet yağ örüntüsünün lipit profili üzerinde iyileştirici bir etki göstermiş olabileceği düşünülebilir.

Karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir [604]. Hiperglisemisi olan bireylerin normal kan glikoz regülasyonu olan bireylere göre kardiyovasküler hastalık gelişim riskininin daha yüksek olduğu belirtilmektedir [604, 605]. Bu nedenle omega-3 ÇDYA'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılırken, omega-3 ÇDYA alımı ile glikoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve insülin direnci üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi önemlidir [602]. Bazı çalışmalar omega-3 ÇDYA'nin insülin duyarlılığını artırdığına işaret ederken [606, 607], bazı çalışmalar insülin duyarlılığı üzerinde etkili olmadığı [608] veya insülin duyarlılığını azalttığı [609] sonucuna varmışlardır. Lalia ve

diğerlerinin (2015) 31 insülin direnci olan hastaya 6 ay süre ile 3,9 g/gün EPA+DHA veya plasebo verdikleri çalışmada, serum glikoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [608]. Koroner arter hastalığı olan bireylere omega-3 suplemantasyonu veya plasebo uygulandığı başka bir çalışmada da omega-3 suplemantasyonunun serum açlık insülin düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olmadığı tespit edilmiştir [186]. Yapılan başka bir çalışmada ise balık yağı suplemantasyonunun kan glikoz düzeylerini artırdığı ve insulin duyarlılığını azalttığı saptanmıştır [609]. Mevcut çalışmada, hem Grup V-1 hem de Grup V-2 için çalışma başlangıcındaki ve sonundaki serum açlık kan glikoz (mg/dL), açlık insülin (μIU/mL) düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Çalışma başlangıcındaki serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri değerlendirildiğinde Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak, çalışma sonundaki bu parametreler değerlendirildiğinde, Grup V-2'deki bireylerin serum açlık kan glikoz düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin Grup V-1'deki bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Çalışma sonunda bireylerin HOMA-IR skorları değerlendirildiğinde ise, Grup V-1'deki bireylerin %37,5'i Grup V-2'deki bireylerin ise %22,2'sinin HOMA-IR skorunun ≥2,7 olduğu saptanmıştır. Grup V-1 ve Grup V-2 arasında HOMA-IR skorunun % dağılımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.19). Bu sonuçlar koroner arter hastalarında omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın tek başına uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin açlık kan glikoz düzeyini ve HOMA-IR değerini düşürmede daha etkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum KAH'ında glisemi kontrolü ve insülin duyarlılığını artırmaya yönelik müdahaleler içerisinde omega-3 suplemantasyonunun akılcı bir yaklaşım olmadığını düşündürmektedir.

Omega-3 ÇDYA'nin kardiyovasküler sağlık üzerindeki olası olumlu etkisinin inflamasyon sürecindeki rollerinden ileri gelip gelmediği araştırılmaktadır [159]. Omega-3 yağ asitlerinin inflamatuar süreci baskılayabileceğine dair bazı potansiyel mekanizmalar; araşidonik asitten türeyen eikosonoidlerin (PGE_2 gibi) ve bazı sitokinlerin (IL-2 gibi) üretimini azaltması, hücre membranının fosfolipit kompozisyonunu değiştirmesi ve NF-kB aktivasyonunu inhibe etmesi olarak sıralanabilir [166]. Koroner arter hastalarında omega-3 suplemantasyonunun KAH risk faktörleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, omega-3 suplemantasyonunun serum hs-CRP düzeylerini düşürdüğü bulunmuştur ($p<0,05$) [186]. Koroner arter hastalarında 4 hafta süreyle 1g/gün omega-3 suplemantasyonunun

değerlendirildiği çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun serum CRP düzeyleri üzerinde önemli bir değişiklik yaratmadığı saptanmıştır [603]. Bu çalışmada, hem Grup V-1 hem de Grup V-2 için çalışma başlangıcındaki ve sonundaki serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hem çalışma başlangıcındaki hem de çalışma sonundaki serum CRP düzeyleri değerlendirildiğinde de Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Mevcut sonuçlar doğrultusunda, omega-3 suplemantasyonun serum CRP düzeyi üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığı düşünülebilir. Ancak literatürdeki çelişkili çalışma sonuçları [186, 603] göz önünde bulundurulduğunda omega-3 suplemantasyonu ve serum CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde omega-3 suplemantasyonunun serum fosfor düzeyi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur [48, 610]. Ancak bu çalışmalar daha çok diyaliz hastaları üzerinde gerçekleştirilmiştir [48, 610, 611]. An ve diğerlerinin (2012) periton diyaliz tedavisi alan 18 hastaya 12 hafta süreyle omega-3 suplemantasyonu veya plasebo uyguladıkları çalışmada, serum fosfor düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır [611]. Hemodiyaliz hastalarında 6 ay süreyle 3g/gün omega-3 (EPA+DHA=900 mg) suplemantasyonunun biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada da omega-3 suplemantasyonunun serum fosfor düzeyleri üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [610]. Werida ve diğerlerinin (2021) hemodiyaliz hastaları ile gerçekleştirdikleri çalışmada da omega-3 suplemantasyonunun serum fosfor düzeyleri üzerinde anlamlı düzeyde değişiklik yaratmadığı saptanmıştır [48]. Yapılan bu çalışmada, hem Grup V-1 hem de Grup V-2'de çalışma sonundaki serum fosfor (mg/dL) düzeylerinin çalışma başlangıcındaki düzeylerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Hem çalışma başlangıcındaki hem de çalışma sonundaki serum fosfor düzeyleri değerlendirildiğinde ise Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Çalışma sonuçları omega-3 suplemantasyonu olsun ya da olmasın KAH olan bireylere uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin (az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri) serum fosfor seviyelerinde artış yarattığını ortaya koymaktadır. Bu durum omega-3 suplemantasyonunun serum fosfor düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak literatürde omega-3 suplemantasyonunun serum fosfor düzeyleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunun diyaliz hastaları üzerinde

gerçekleştirildiği ve KAH olan bireyler üzerinde gerçekleştirilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu göz ardı edilmemelidir.

Omega-3 suplemantasyonun serum kalsiyum düzeyi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların örneklemi genellikle diyaliz tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır ve çalışma sonuçları bir biri ile çelişkilidir [48, 612, 613]. Khosroshahi ve diğerleri (2013) hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda omega-3 suplemantasyonunun serum kalsiyum düzeyleri üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığını saptamışlardır [613]. Randömize kontrollü çalışmaların dâhil edildiği bir meta analizde, diyaliz tedavisi alan hastalarda omega-3 suplemantasyonunun serum kalsiyum düzeyleri üzerinde anlamlı değişiklik yaratmadığı sonucuna varılmıştır [612]. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalar üzerinde gerçekleştirilen iki farklı çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun serum kalsiyum düzeylerinde düşüş yarattığı tespit edilmiştir ($p<0,05$) [48, 610]. Mevcut çalışmada, Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki serum kalsiyum (mg/dL) düzeylerinin çalışma başlangıcındaki düzeylerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Ancak, Grup V-2'deki bireylerin çalışma başlangıcındaki ve sonundaki serum kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$). Çalışma başlangıcındaki serum kalsiyum düzeyleri değerlendirildiğinde; Grup V-1 ve Grup V-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma sonundaki serum kalsiyum düzeyleri değerlendirildiğinde ise Grup V-1'deki bireylerde bu değerin Grup V-2'deki bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Bu çalışmadan elde edilen veriler, omega-3 suplemantasyonunun serum kalsiyum düzeylerinde artış yaratabileceğine işaret etmektedir. Ancak literatürde var olan çelişkili çalışma sonuçları [48, 612, 613] nedeniyle, omega-3 suplemantasyonu ve serum kalsiyum düzeyi arasındaki ilişki hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

Miyokardiyal hasarı tespit etmede oldukça duyarlı olan hs-TnT, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yeni bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır [614]. Foroughinia ve diğerleri (2017) omega-3 suplemantasyonunun troponin I düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yaratmadığını saptamışlardır [615]. Bu çalışmada, hem Grup V-1 hem de Grup V-2 için çalışma başlangıcındaki ve sonundaki serum hs-TnT (ng/mL) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Hem çalışma başlangıcındaki hem de çalışma sonundaki serum hs-TnT düzeyleri değerlendirildiğinde de Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz.

Çizelge 4.18). Mevcut sonuçlar doğrultusunda, omega-3 suplemantasyonun serum hs-TnT düzeyi üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığı düşünülebilir.

Omega-3 ÇDYA'lerinin kardiyovasküler sağlık dâhil olmak üzere birçok sağlık yararı bildirilmiş olsa da, bu etkilerini hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği hâlâ araştırılmaktadır [338]. Omega-3'ün kardiyovasküler sağlık üzerindeki araştırılan olası mekanizmalardan biride serum adiponektin üzerindeki etkileridir [603, 616]. Mostowik ve diğerlerinin (2013) 4 hafta süreyle 28 KAH olan bireye 1g/gün omega-3 suplemantasyonu ve 20 KAH olan bireye plasebo uyguladıkları çalışmada, omega-3 ÇDYA suplemantasyonunun plasebo grubuna göre adiponektin düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı saptanmıştır ($p<0,0001$) [603]. Randömize kontrollü 52 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir meta analizde de omega-3 suplemantasyonunun serum adiponektin seviyelerinde anlamlı düzeyde bir artış yarattığı sonucuna varılmıştır [617]. Ramezani ve diğerleri (2015) ise KAH olan bireylere tek başına yapılan omega-3 suplemantasyonunun serum adiponektin düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik yaratmadığını tespit etmişlerdir [616]. Yapılan bu çalışmada, Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki serum adiponektin düzeylerinin (19,89±4,15 µg/mL) çalışma başlangıcındaki düzeylerine (14,98±5,47 µg/mL) göre daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Ancak, Grup V-2'deki bireylerin çalışma başlangıcında ve sonundaki serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$). Çalışma başlangıcındaki serum adiponektin düzeyleri değerlendirildiğinde, Grup V-1'deki bireylerin serum adiponektin düzeylerinin Grup V-2'deki bireylere göre daha düşük olduğu saptanmışken ($p<0,05$), çalışma sonundaki serum adiponektin düzeyleri açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın kalmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Elde edilen veriler, omega-3'ün kardiyovasküler sağlık üzerinde yarattığı olumlu etkinin altında yatan muhtemel mekanizmalardan birinin omega-3'ün serum adiponektin düzeylerinde yarattığı artış olabileceğini düşündürmektedir.

Koroner arter hastalığı ile ilişkilendirilen serum fetuin-A konsantrasyonları üzerine omega-3 suplemantasyonunun yaratacağı olası etkinin araştırılması, omega-3 yağ asitleri ile KAH arasındaki mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Literatür çalışmaları incelendiğinde KAH tanısı almış hastalarda omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların

genellikle böbrek yetmezliği olan veya diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirildiği görülmektedir [45, 47, 48]. Werida ve diğerlerinin (2021) 40 hemodiyaliz hastasına 6 ay süre ile 1 g/gün omega-3 suplementasyonu yaptığı çalışmada, omega-3 suplementasyonu sonrası serum fetuin-A düzeylerinde anlamlı düzeyde bir artış olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) [48]. Diyaliz tedavisi alan hastalar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da omega-3 suplemantasyonunun plazma fetuin-A düzeylerinde artış yarattığı tespit edilmiştir ($p<0,05$) [45]. Ozyazgan ve diğerlerinin (2013) 40 Tip2 diyabetli hastaya 2 ay süreyle 1,2 g/gün omega-3 ÇDYA suplementasyonu yaptıkları çalışmada ise omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeylerinde düşüş yarattığı bulunmuştur ($p<0,05$) [47]. Khodadustan ve diğerlerinin (2021) kronik böbrek yetmezliği olan hastalara 90 gün süreyle 2 g/gün omega-3 suplemantasyonu yaptıkları çalışmada, omega-3 takviyesinin serum fetuin-A düzeyi üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) [46]. Mevcut çalışmada, hem Grup V-1 hem de Grup V-2'deki bireylerin çalışma sonundaki serum fetuin-A konsantrasyonlarının (sırasıyla 757,14±50,12 ng/mL; 680,35±69,85 ng/mL) çalışma başlangıcındaki konsantrasyonlara (sırasıyla 1011,51±69,97 ng/mL; 1006,82±96,63 ng/mL) göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri değerlendirildiğinde Grup V-1 ve Grup V-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri değerlendirildiğinde ise Grup V-1'deki bireylerde serum fetuin-A konsantrasyonlarının Grup V-2'deki bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.18). Çalışma sonuçları omega-3 suplemantasyonu olsun ya da olmasın KAH olan bireylere uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin (az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri) serum fetuin-A seviyelerinde düşüş yarattığını ortaya koymaktadır. Ancak bu düşüşün yalnızca tıbbi beslenme tedavisi uygulanan grupta daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durum omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeyleri üzerindeki düşüşü azaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak ilişkinin varlığı ve ne yönde olduğuna dair kesin yargılara varılabilmesi için KAH olan bireyler üzerinde gerçekleştirilecek yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

5.7. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorlarının Değerlendirilmesi

Koroner arter hastalığının şiddetini belirlemek amaçlı farklı puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu puanlama sistemlerinden ikisi Gensini ve SYNTAX skorlarıdır [113, 116]. Bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin ortalama Gensini ve SYNTAX skorları

(sırasıyla 23,76±19,40; 6,97±6,57) kontrol grubundan (sırasıyla 1,61±2,53; 0,00±0,00) daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Grup V-1 ve Grup V-2 arasında ise ortalama Gensini ve SYNTAX skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). SYNTAX skor sınıflamasına göre bireyler değerlendirildiğinde; vaka grubundaki bireylerin %97,1'inin, kontrol grubundaki bireylerin ise %100'ünün düşük skor aralığında olduğu görülürken, hem vaka ve kontrol grupları arasında hem de Grup V-1 ve Grup V-2 arasında SYNTAX skor sınıflaması açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.20). Vaka grubunda hem Gensini hem de SYNTAX skor ortalamalarının kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Koroner arter hastalığının şiddetini belirlemede kullanılan bu iki skorun vaka grubunda daha yüksek olması beklenilen bir durumdur.

5.8. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hipertansiyon, sigara, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak, fiziksel inaktivite de KAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır [618, 619]. Buna karşın, düzenli fiziksel aktivitenin klasik risk faktörlerinin modülasyonu ve endotel fonksiyonunun sürdürülmesi yoluyla KAH'ından birincil korunmada etkili olduğu belirtilmektedir [619]. Düzenli fiziksel aktivitenin, vasküler NO üretimini artırarak, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltarak ve vasküler büyüme faktörlerinin miyokardiyal ekspresyonunu destekleyerek endotelyal fonsiyonu iyileştirdiği bildirilmektedir [619, 620]. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivitenin, obezite, dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi KAH risk faktörlerinin gelişim riskini azaltabileceği bilinmektedir [619].

Bennett ve diğerlerinin (2017) daha önce kardiyovasküler hastalıkları olmayan 487 334 yetişkin bireyi 7,5 yıl süre ile takip ettikleri çalışmada, yüksek fiziksel aktivitenin düşük KVH risk faktörleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [621]. Zhuang ve diğerleri (2020) de düzenli şiddetli fiziksel aktivitenin KAH gelişim riskini azalttığı sonucuna varmışlardır [622]. Yapılan bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin %88,2'si, kontrol grubundaki bireylerin ise %90'ı hafif şiddette fiziksel aktivite yapmaktadır (Bkz. Çizelge 4.21). Ayrıca, vaka grubundaki bireylerin haftada ortalama 3,82 gün ve günde ortalama 15,74 dk; kontrol grubundaki bireylerin ise haftada ortalama 4,23 gün ve günde ortalama 19,13 dk hafif şiddette fiziksel aktivite yaptıkları görülmektedir (Bkz. Çizelge 4.22). Bireylerin fiziksel aktivite durumları ile KAH varlığı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.21 ve Çizelge 4.22). Ancak, bireylerin önerilerin altında fiziksel aktivite

düzeylerinin olduğu görülmektedir. Bu nedenle, KAH gelişim riskini azaltmak ve mevcut risk faktörlerinin modülasyonunu sağlamak amaçlı AHA önerileri doğrultusunda bireylere hafta da en az 150 dk orta düzeyde fiziksel aktivite veya 75 dk şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaları önerilebilir [623].

5.9. Vaka Grubundaki Bireylerin MacNew Kalp Hastalığı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Anketi Genel Skorunun Değerlendirilmesi

MacNew anketi, kalp hastalarına özgü bir yaşam kalitesi anketi olup yüksek puanlar daha iyi bir yaşam kalitesine işaret etmektedir [363, 364]. Bütün skorlanmış maddelerin ortalaması alınarak ise anketin genel skoru hesaplanmaktadır [365].

Moryś ve diğerleri (2016) KAH olan bieylerde MacNew genel skorunun 4,6 olduğunu tespit etmişlerdir [624]. Höfer ve diğerlerinin (2014) KAH olan 385 hastanın sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmada ise katılımcıların MacNew genel skoru 4,9±1,0 olarak saptanmıştır [625]. Yapılan başka bir çalışmada da iskemik kalp hastalığı olan hastalarda Macnew anketi genel skorunu 5,1±1,2 olarak bulunmuştur [626]. Mevcut çalışmada, Grup V-1'deki bireylerin genel skor ortalamasının 5,23±1,01, Grup V-2'deki bireylerin genel skor ortalamasının ise 5,52±0,66 olduğu görülmektedir. MacNew anketi genel skorlaması açısından Grup V-1 ve Grup V-2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.23). Çalışmada her iki grubun Macnew genel skorunun literatürde KAH olan bireylerde tespit edilen Macnew genel skorlarına benzer olduğu görülmektedir [625, 626]. Çalışma başlangıcında vaka grubundaki bireylere uygulanan bu anketin çalışma sonunda tekrarlanmamış olması, müdahale sonrası genel skorlamada bir değişiklik olup olmadığını görememememize neden olmuştur. Yeni yapılacak çalışmalarda çalışma başlangıcında uygulanan MacNew anketinin çalışma sonunda da tekrarlanması ve skorlamaların karşılaştırılması, yapılan müdahalenin etkinliğinin tartışılmasına olanak sağlayacaktır.

5.10. Bireylerin Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Diyetle Günlük Alınan Enerji ve Bazı Besin Ögeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

5.10.1. Bireylerin çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma öncesi diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Gerçekleştirilen bazı çalışmalarda, beslenme ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında ilişki olduğu bildirilmektedir [37-44]. Literatürde diyetin enerji yoğunluğu ve serum fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur [37, 216]. Nimptsch ve diğerlerinin (2015) 558 yetişkin bireyin serum fetuin-A düzeyi ve üç günlük besin tüketim kayıtlatından elde ettikleri diyet enerji yoğunluğunu değerlendirdikleri çalışmada, serum fetuin-A düzeyleri ve diyetle alınan enerji yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır [37]. Bu çalışma da Vaka, Kontrol, Grup V-1 ve Grup V-2 gruplarının hiç birinde çalışma öncesi diyetle alınan enerji ile çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.24). Bu sonuçlardan hareketle, diyetle enerji alımı ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında bir ilişki olmadığı düşünülebilir. Ancak diyette enerji kısıtlamalarının serum fetuin-A düzeyleri üzerinde etkili olabileceği [216] ve konu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma olduğu unutulmamalıdır.

Yamada ve diğerleri (2015) düşük protein ve fosfat içeren diyet kombinasyonun serum fetuin-A düzeyini düşürdüğünü saptamışlardır [41]. Mevcut çalışmada Grup V-1'deki bireylerin çalışma öncesi diyetle protein (%) ($r=0,555$; $p<0,05$) ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.24). Glikoprotein yapılı olan fetuin-A'nın diyet proteininden etkilenebileceği düşünülebilir.

Diyetle yüksek yağ asitleri alımının fetuin-A'nın ekspresyonunda artışa neden olarak adipoz dokudan pro-inflamatuar sitokin üretimini artırabileceği belirtilmektedir [282]. Willis ve diğerleri yüksek enerjili (+%550 enerji), yüksek yağlı (total enerjinin %65'i) diyetin serum fetuin-A düzeylerinde artış yarattığını saptamışlardır ($p<0,05$) [627]. Yapılan başka bir çalışmada ise diyet enerjisinin yağdan gelen oranı ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir [37]. Yapılan bu çalışmada da grupların hiç birinde çalışma öncesi diyetle alınan toplam yağ (g), toplam yağ (%), DYA (%), TDYA (%), ÇDYA

(%) ve kolesterol (mg) alımları ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.24). Diyetle yağ (g) alımının ve diyetteki yağ örüntüsünün serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için diyet yağı ve serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı daha fazla çalışmanın gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A konsantrasyonları üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda, omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A düzeyini artırdığı saptanmışken [45, 48], serum fetuin-A düzeylerini düşürdüğünü [47] veya anlamlı düzeyde etkili olmadığını [46] ortaya koyan çalışmalar da vardır. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada [45, 47, 48], omega-3 suplemantasyonu için uygulanan doz ve sürelerin farklı olduğu göz ardı edilmemelidir. Enos ve diğerleri diyette omega-6/omega-3 oranının düşürülmesinin serum fetuin-A düzeyleri üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığını saptamışlardır [628]. Bu çalışmada da grupların hiç birinde çalışma öncesi diyetle alınan omega-3 yağ asitleri (g), omega-6 yağ asitleri (g) ve omega-6/omega-3 oranları ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.24). Mevcut çalışma sonuçları diyetle omega-3 ve omega-6 yağ asitleri (g) alım miktarlarının serum fetuin-A konsantrasyonu üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığını destekler yöndedir. Ancak literatürde var olan çelişkili çalışma sonuçları nedeniyle, bu olası ilişki yapılacak yeni çalışmalarla araştırılmalı ve ilişki var ise etkili doz ve sürenin ne olduğu belirlenmelidir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların omega-3 yağ asitleri suplemantasyonu ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirileceği gelecek çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

Makro besin ögelerinin yanı sıra mikro besin ögeleri ve serum fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin de incelenmesi serum fetuin-A ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına fayda sağlayacaktır. Yapılan bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin çalışma öncesi diyetle E vitamini (mg) ($r=-0,377$; $p<0,05$) alımları ile çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin ise müdehale öncesi diyetle C vitamini (mg) ($r=0,422;p<0,05$), kalsiyum (mg) ($r=0,374$; $p<0,05$) ve potasyum (mg) ($r=0,375$; $p<0,05$) alımları ile serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Grup V-2'deki bireylerde de çalışma öncesi diyetle B_1 vitamini (mg) ($r=-0,598$; $p<0,05$), B_6 vitamini (mg) ($r=-0,562$; $p<0,05$), folat (mcg) ($r=-0,617$; $p<0,05$),

magnezyum (mg) (r=-0,573; p<0,05), potasyum (mg) (r=-0,651; p<0,05), fosfor (mg) (r=-0,479; p<0,05) ve demir (mg) (r=-0,729; p<0,05) alımları ile serum fetuin-A (ng/mL) seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Mevcut çalışma verileri, diyetle E vitamini, B_1 vitamini, B_6 vitamini, folat, kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfor ve demir alımları ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ilişkinin varlığı ve ne yönde olduğuna dair kesin yargılara varılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Literatürde, diyetle günlük alınan besin ögelerinin alım miktarı ile serum fetuin-A konsantrasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği oldukça sınırlı sayıda çalışma vardır [37, 41, 627]. Bu durum mevcut çalışmadan elde edilen sonuçların gelecek çalışmalara yön vereceğini düşündürmektedir.

5.10.2. Vaka grubunun çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri ile çalışma sürecinde diyetle günlük alınan enerji ve bazı besin ögelerinin alım miktarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Yapılan bu çalışmada, Grup V-1 ve Grup V-2 gruplarının hiç birinde çalışma sürecinde diyetle alınan enerji ile çalışma sonundaki serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.25). Gruplara uygulanan omega-3 suplemantasyonu ve tıbbi beslenme tedavisinin veya omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin bu ilişki üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmektedir.

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle protein (g) (r=-0,590; p<0,05), protein (g/kg) (r=-0,543; p<0,05) ve hayvansal kaynaklı protein (g) (r=-0,646; p<0,05) alımları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu, Grup V-2'de de çalışma sürecinde diyetle protein (g) (r=-0,587; p<0,05) , protein (%) (r=-0,556; p<0,05) ve hayvansal kaynaklı protein (g) (r=-0,492; p<0,05) alımları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 4.25). Diyetle protein alımı ve serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkinin ve uygulanan müdahalelerin bu ilişkiyi etkileyip etkilemediğinin anlaşılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut çalışmada Grup V-1'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle toplam yağ (g) ($r=-0,524$; $p<0,05$) alımı ile çalışma sonundaki serum fetuin-A konsantrasyonları arasında ters yönlü anlamlı korolesyon olduğu saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.25). Hem grup V-1 hem de Grup V-2'de çalışma sürecinde diyetle alınan omega-3 yağ asitleri (g), omega-6 yağ asitleri (g) ve omega-6/omega-3 oranları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A konsantrasyonları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.25). Mevcut sonuçlar diyetle omega-3 ve omega-6 yağ asitleri (g) alım miktarlarının serum fetuin-A konsantrasyonu üzerinde anlamlı düzeyde etkili olmadığına işaret etmektedir.

Grup V-1'deki bireylerin çalışma sürecinde diyetle E vitamini (mg) ($r=-0,542$; $p<0,05$), B_2 vitamini (mg) ($r=-0,553$; $p<0,05$), niasin (mg) ($r=-0,651$; $p<0,05$), fosfor (mg) ($r=-0,640$; $p<0,05$) ve çinko (mg) ($r=-0,542$; $p<0,05$) alımları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Grup V-2'deki bireylerin ise çalışma sürecinde diyetle folat (mcg) ($r=-0,514$; $p<0,05$) alımları ile çalışma sonundaki serum fetuin-A (ng/mL) seviyeleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.25).

Çizelge 4.25'ten elde edilen bu sonuçların bazılarının Çizelge 4.24'teki verileri destekler nitelikte olduğu, bazı verilerin ise bir biri ile çeliştiği görülmektedir. Literatürde çok sınırlı sayıda çalışmanın olması [37, 41, 627] ve bu çalışmadaki bazı çelişkili sonuçlar, diyetle besin ögeleri alımları ile serum fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkilere dair yorum yapmayı güçleştirmektedir. Ayrıca, gruplara uygulanan omega-3 suplemantasyonu ve tıbbi beslenme tedavisinin veya omega-3 suplemantasyonu yapılmaksızın uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin bu olası ilişkiler üzerinde anlamlı bir farklılık yaratıp yaratmadığına dair bir sonuca varılması da güçtür.

5.11. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Fetuin-A Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Serum fetuin-A düzeyinin obezite ve kronik hastalık durumlarından etkilenmesi bireylerin antropometrik ölçümleri ve bazı biyokimyasal parametreleri ile serum fetuin-A konsantrasyonu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir [21-26].

İlerleyen yaş ile birlikte organizmada birçok değişiklik meydana gelmektedir [629]. Bu nedenle yaş faktörünün diğer birçok biyokimyasal parametre de olduğu gibi serum fetuin-A

düzeyleri üzerinde de nasıl bir etkisi olduğu araştırma konusudur [629-631]. Pampanini ve diğerleri (2018) yaş (yıl) ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında pozitif yönde bir korolesyon olduğunu bulmuşlardır ($p<0,001$) [631]. Bireylerin serum fetuin-A düzeylerinin çeyrekliklerine göre değerlendirildiği iki farklı çalışmada, daha yüksek serum fetuin-A çeyrekliğinde olanlar en düşük çeyreklikte olan bireylere göre daha düşük yaş (yıl) ortalamasına sahip oldukları saptanmıştır ($p<0,001$) [632, 633]. Yapılan başka bir çalışmada ise yaş (yıl) ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) [634]. Mevcut çalışmada da hem çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireyler ($n=47$) hem de vaka ($n=34$) ve kontrol ($n=40$) grupları için yaş (yıl) ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Birçok hastalık için risk faktörü olduğu düşünülen yaş (yıl) [629-631] ile yine birçok hastalık ile ilişkilendirilen serum fetuin-A düzeyleri [21-26] arasında bir ilişki olup olmadığına dair kesin yargılara varabilmek için daha büyük örneklemler üzerinde gerçekleştirilmiş yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Daha önceki bölümlerde belirtilen mekanizmalarla, serum fetuin-A konsantrasyonlarının obezite gelişimi üzerinde önemli roller üstlenebileceğinden bahsedilmiştir [44, 216, 217]. Vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2)'nin serum fetuin-A konsantrasyonları üzerinde etkili olup olmadığına dair yapılacak çalışmalar, fetuin-A'nın obezite üzerindeki olası mekanizmalarına ışık tutması nedeniyle önem arzetmektedir. Sak ve diğerleri (2020) BKİ (kg/m^2) ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir [635]. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan 300 bireyin serum fetuin-A konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada da BKİ (kg/m^2) ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) [634]. Yapılan başka bir çalışma da ise vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) [636]. Bu çalışmada, çalışmaya katılan KAH olan tüm bireyler, vaka ve kontrol gruplarının hiç birinde vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Çalışmadan elde edilen veriler vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m^2) ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında bir ilişki olmadığına işaret etmesine rağmen literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [635, 636]. Yapılacak yeni çalışmalar ile serum fetuin-A ve BKİ (kg/m^2) arasındaki ilişkisinin araştırılması, serum fetuin-A ve kronik hastalıklar arasındaki nedensel ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve önleme stratejitelerinin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

Abdominal obezitenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan antropometrik ölçümlerden biri olan bel çevresi (cm) [399] ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasındaki ilişkinin ortaya konması, abdominal obezite ve serum fetuin-A konsantrasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Zhang ve diğerlerinin (2020) 60 Tip2 diyabetli hastanın serum fetuin-A konsanrasyonlarını değerlendirdikleri çalımada, bel çevresi (cm) ile serum fetuin-A düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) [636]. Chung ve diğerleri (2018) de bel çevresi ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir ($p<0,001$) [637]. Yapılan başka bir çalışmada da bel çevresi (cm) ile serum fetuin-A düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir ($p<0,001$) [631]. Yapılan bu çalışmada, çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylerde ve vaka grubundaki bireylerde bel çevresi (cm) ve bel/boy oranı ile serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Bu durum, artmış bel çevresine (abdominal obezite riskine) bağlı olarak artan serum fetuin-A düzeylerinin KAH gelişim riskinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, bu çalışmada çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylerde ve vaka grubundaki bireylerde kalça çevresi (cm) ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0,05$). Kontrol grubundaki bireylerde ise vücut kas kütlesi (kg) ile serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Çalışma sonuçları, kalça çevresi (cm) ve vücut kas kütlesi (kg)'nin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerinde etkili olabileceğine işaret etmesine rağmen literatürde bu ilişkilerin değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Gensini ve SYNTAX skorları ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasındaki ilişkinin ortaya konması, fetuin-A ve KAH gelişim riski arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Göçer ve diğerleri KAH olan bireylerde SYNTAX skoru ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$) [382]. Bu çalışmada, çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylere ait veriler incelendiğinde Gensini ($r=0,295$; $p<0,05$) ve SYNTAX skorları ($r=0,250$; $p<0,05$) ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu durum, serum fetuin-A konsantrasyonları arttıkça KAH şiddetinin artırabileceğini düşündürmekte ve KAH gelişimi için yüksek serum fetuin-A

konsantrasyonunun bir risk faktörü olabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Ancak ilişkinin varlığı ve ne yönde olduğuna dair kesin yargılara varılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Serum fetuin-A konsantrasyonları ile KAH gelişimi için risk faktörü olduğu bilinen lipit profili arasındaki ilişkinin araştırılması, fetuin-A'nın KAH'ındaki rolünün daha iyi anlaşılması ve potansiyel mekanizmalardan birinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Zheng ve diğerlerinin (2021) KAH olan bireylerde serum fetuin-A konsantrasyonları ile lipit profili arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) [383]. Tip2 diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) [636]. Bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında pozitif yönde, serum HDL-K düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,05$) [634]. Yapılan bu çalışmada, değerlendirmeye dâhil edilen grupların hiç birinde serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserit düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Elde edilen veriler serum fetuin-A konsantrasyonları ile lipit profili arasında anlamlı bir ilişki olmadığına işaret etmektedir.

Diyabetin KAH gelişimi için bilinen önemli bir risk faktörü olması [90, 92], serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasındaki olası ilişkinin, KAH gelişim riski üzerinde roller üstlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Zhang ve diğerlerinin (2020) Tip2 diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir [636]. Bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, serum açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0,05$), serum açlık kan glikozu ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) [634]. Mevcut çalışmada, değerlendirmeye dâhil edilen grupların hiç birinde serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR

değerleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Çalışmadan elde edilen sonuçlar, serum açlık kan glikoz, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasındaki olası ilişkinin, KAH gelişim riski üzerinde rol oynadığı görüşünü desteklememektedir.

Farklı muhtemel mekanizmalarla KAH gelişimine karşı potansiyel koruyucu bir faktör olabileceği düşünülen adiponektin [50, 51, 311] ile fetuin-A arasındaki ilişkinin ortaya konması, serum fetuin-A'nın KAH gelişiminde üstlendiği rolün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Zhou ve diğerlerinin (2020) 465 yetişkinin serum fetuin-A ve adiponektin seviyelerinin değerlendirdikleri çalışmada, serum adiponektin düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) [638]. Başka bir çalışmada da serum adiponektin düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) [634]. Wang ve diğerleri (2019) ise serum adiponektin ve fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir ($p>0,05$) [639]. Bu çalışmada, değerlendirmeye dâhil edilen grupların hiç birinde serum adiponektin ve fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.26). Çalışmadan elde edilen veriler serum adiponektin ve fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığına işaret etse de, literatürde var olan çelişkili çalışma sonuçları [634, 638, 639] yorum yapmayı güçleştirmektedir. Yapılacak yeni çalışmalar ile serum fetuin-A ve adiponektin arasındaki ilişkisinin araştırılması, serum fetuin-A ve KAH arasındaki nedensel ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve önleme stratejitelerinin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

Çok düşük miktarlarda yükselen serum hs-TnT düzeylerinin bile miyokardiyal hasarı tespit etmede oldukça duyarlı olduğu belirtilmektedir [614]. Afsar ve diğerleri (2012) akut koroner sendromlu hastalarda serum troponin T ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir ($p<0,05$) [640]. Bu çalışmada, kontrol grubundaki bireylerin serum hs-TnT (ng/mL) ($r=0,364$; $p<0,05$) düzeyleri ile serum fetuin-A (ng/mL) düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum, serum fetuin-A konsantrasyonları arttıkça serum hs-TnT düzeylerinin artabileceğini ve bu ilişki ile yüksek serum fetuin-A seviyelerinin KAH gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu potansiyel mekanizmanın desteklenmesi için büyük

örneklemli yeni çalışmalar gerçekleştirilmeli ve var olan çelişkili çalışma sonucu [640] göz ardı edilmemelidir.

Serum fetuin-A konsantrayonu ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasındaki ilişki de araştırılan bir diğer önemli konudur. Mohammadi-Noori ve diğerlerinin (2020) koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda serum fetuin-A ve bazı biyokimyasallar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır ($p>0,05$) [641]. Yapılan başka bir çalışmada ise serum kalsiyum düzeyleri ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuşken ($p<0,05$), serum fosfor seviyeleri açısından benzer bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) [250]. Bu çalışmada vaka grubundaki katılımcılarda serum kalsiyum (mg/dL) ($r=-0,348$; $p<0,05$) düzeyleri ile serum fetuin-A (ng/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Mevcut çalışma sonuçları serum kalsiyum ve fetuin-A konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğunu düşündürmesine rağmen bu ilişkinin araştırıldığı literatürde var olan sınırlı sayıdaki çelişkili çalışma sonuçları [250, 641] yorum yapmayı güçleştirmektedir.

5.12. Bireylerin Çalışma Başlangıcındaki Serum Adiponektin Düzeyleri ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Serum adiponektin düzeylerinin obezite durumunda azaldığı [305], vücut ağırlığı ve vücut yağında meydana gelen kayıplarla ise arttığı bildirilmektedir [307]. Bu nedenle antropometrik ölçümlerle serum adiponektin düzeyleri arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Puchałowicz ve diğerlerinin (2021) 167 KAH olan bireyin serum adiponektin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, serum adiponektin düzeyi ile BKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) [312]. Yapılan başka bir çalışmada ise, serum adiponektin konsantrasyonu ile vücut ağırlığı ve kas kütlesi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişkili bulunmuşken ($p<0,05$), bel/kalça oranı ve vücut yağ kütlesi ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) [642]. Monda ve diğerleri (2020) de serum adiponektin düzeyleri ile visseral yağ dokusu arasında negatif yönde bir ilişki tespit etmişlerdir ($p<0,05$) [643]. Mevcut çalışmada, vaka grubundaki bireylerde boyun çevresi (cm) ve vücut kas kütlesi (kg) ile serum adiponektin (µg/mL) konsantrasyonları arasında negatif yönde anlamlı ilişki görülmüştür ($p<0,05$). Ancak, hem çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireyler ($n=47$) hem de vaka ($n=34$) ve

kontrol (n=40) grupları için vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), bel/kalça, bel/boy, vücut yağ oranı (%) ve vücut su oranı (%) ile serum adiponektin (µg/mL) konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.27). Elde edilen veriler, bazı antropometrik ölçümler ve vücut analizleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu olası ilişkilerin varlığı ve ne yönde olduğuna dair kesin yargılara varılabilmesi için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Serum adiponektin düzeyinin kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmesi [303, 306, 307], bazı biyokimyasal parametreler ile serum adiponektin seviyeleri arasında da ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Lubkowska ve diğerleri (2015) serum adiponektin ile serum HDL-K düzeyleri arasında pozitif, trigliserit düzeyleri arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki bulmuştur ($p<0,05$) [642]. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan bireylerin serum adiponektin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada da serum adiponektin düzeylerinin HDL-K düzeyleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p<0,0001$) [644]. Liberale ve diğerleri (2018) ise serum adiponektin düzeyleri ile HDL-K arasında pozitif yönde ($p<0,001$), trigliserit düzeyleri arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki saptamışken ($p<0,05$), serum adiponektin düzeyleri ve serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmamışlardır ($p>0,05$) [645]. Bu çalışmada, hem çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireyler (n=47) hem de vaka (n=34) ve kontrol (n=40) grupları için serum total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeyleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif yönde, HDL-K ile ise pozitif yönde bir ilişki olduğu ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.27). Çalışmanın örneklem sayısının düşük olmasının bu ilişkilerin istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamış olmasını etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürden elde edilen veriler, serum adiponektin düzeyinin lipit profili üzerinde muhtemel etkileri olabileceğini [642, 644, 645] düşündürmesine rağmen, bu ilişki daha büyük örneklemli yeni çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Adiponektinin, insülin duyarlılığı ve glikoz homeostazında önemli bir fizyolojik düzenleyici olabileceği belirtilmektedir [305-307]. Zaidi ve diğerlerinin (2021) KAH ve Tip2 diyabeti olan 137 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, serum adiponektin ile serum açlık kan glikoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamışken, serum açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında negatif

yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [646]. Khorasani ve diğerleri (2021) ise serum açlık kan glikozu, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır ($p>0,05$) [647]. Yapılan bu çalışmada, çalışma başlangıcında KAH olan tüm bireylerde ve vaka grubunda serum adiponektin ile serum açlık kan glikoz düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmişken ($p<0,05$), serum açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri için istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Bkz. Çizelge 4.27). Bu durum serum adiponektin düzeylerinin kan glikoz regülasyonu üzerinde roller üstlenebileceğine işaret etmektedir. Yapılacak yeni çalışmalar ile serum adiponektin ve glikoz homeostazı arasındaki ilişkisinin araştırılması, serum adiponektin ve KAH arasındaki nedensel ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve önleme stratejitelerinin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

Serum adiponektin düzeyleri ile gensini ve SYNTAX skorları arasındaki ilişkinin araştırılması, serum adiponektin düzeylerinin KAH gelişim riski üzerindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına fayda sağlayacaktır. Rahmani ve diğerlerinin (2020) 150 KAH olan ve 150 KAH olmayan bireyin serum adiponektin ve Gensini skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, serum adiponektin düzeyi ile gensini skor ortalaması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır [648]. Başka bir çalışmada da serum adiponektin düzeyleri ile SYNTAX ve gensini skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [649]. Xu ve diğerleri (2018) ise serum adiponektin düzeyleri ile gensini skoru arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulmuşlardır ($p<0,001$) [650]. Yapılan başka bir çalışmada da serum adiponektin düzeyleri ile gensini skoru arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [50]. Mevcut çalışmada, grupların hiç birinde gensini ve SYNTAX skoru ile serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.27). Bu çalışma sonuçları serum adiponektin düzeyinin KAH şiddeti üzerinde etkili olmadığını düşündürmesine rağmen bu ilişkinin araştırıldığı literatürde var olan sınırlı sayıdaki çelişkili çalışma sonuçları [50, 648-650] yorum yapmayı güçleştirmektedir.

5.13. Bireylerin Gensini ve SYNTAX Skorlarının Çalışma Başlangıcındaki Bazı Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi

Genel olarak obezite durumunun değerlendirilmesinde kullanılan BKİ (kg/m^2) ve özellikle abdomidal obezitenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bel çevresi (cm), bel/kalça ve

bel/boy oranı gibi antropometrik ölçümler KAH gelişim riski ile ilişkilendirilmelerinin yanı sıra KAH şiddeti ile de ilişkilendirilmektedirler [404]. Sabah ve diğerlerinin (2014) KAH şiddetini tahmin etmede hangi antropometrik ölçümlerin daha iyi sonuç verdiğini araştırdıkları çalışmada, bel boy oranının BKİ'ne göre Gensini skoru ile (KAH şiddeti ile) daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır [651]. Yalcin ve diğerlerinin (2020) SYNTAX ve Gensini skor hesaplamalarını kullanarak katılımcıların arteriyel darlık şiddetini belirledikleri çalışmada ise bel çevresi, bel/kalça ve bel/boy oranının gensini skoru ile pozitif yönde; bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı ve vücut yağ yüzdesinin de SYNTAX skoru ile pozitif yönde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) [404]. Bu çalışmada, vaka ve kontrol gruplarındaki bireylerin gensini ve SYNTAX skorları ile çalışma başlangıcında alınan antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve boyun çevresi) ve vücut analizleri (vücut yağ oranı, vücut kas kütlesi ve vücut su miktarı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.28). Mevcut çalışma sonuçları KAH şiddetini tahmin etmede (Gensini ve SYNTAX skorlarını tahmin etmede) bu antropometrik ölçümler ve vücut analizlerinin kullanılabileceği görüşünü desteklememektedir.

Literatürde, serum lipit profilinin, KAH gelişim riski üzerindeki etkilerinin yanı sıra KAH şiddeti üzerindeki rollerinin araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur [382, 652, 653]. Runjıc ve diğerlerinin (2020) kardiyak iskemi semptomları olan hastaların koroner anjiyografi sonrası SYNTAX skorları ve serum lipitleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, serum total kolesterol ve LDL-K düzeyleri ile SYNTAX skorları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) [652]. Koroner arter hastalarında SYNTAX skorunun bazı biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da, serum total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri ile SYNTAX skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) [382]. Başka bir çalışmada ise katılımcıların SYNTAX skorları ile serum total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) [653]. Mevcut çalışmada, vaka ve kontrol grubundaki bireylerin Gensini skorları ile çalışma başlangıcındaki serum lipitleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemişken ($p>0,05$), vaka grubundaki bireylerin serum total kolesterol düzeyleri ($r=-0,383$; $p<0,05$) ile SYNTAX skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.28). Ancak, literatürden elde edilen veriler SYNTAX skoru ile serum total kolesterol arasında negatif bir ilişki olduğunu destekler nitelikte değildir [382, 652]. Bu

nedenle, çalışmanın örneklem sayısının düşük olmasının bu sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Serum açlık kan glikoz ve açlık insülin homeostazındaki dengesizlikler ve yüksek HOMA-IR değerlerinin [90, 92] KAH şiddeti üzerinde etkili olup olmadığı ve KAH şiddetini tahmin etmede kullanılabilecek göstergeler olup olmadıkları önemli bir araştırma konusudur [382, 650]. Kilic ve diğerleri (2022) yüksek SYNTAX skoru olan bireylerin serum açlık kan glikoz düzeylerinin düşük SYNTAX skoruna sahip bireylere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0,001$) [654]. Başka bir çalışmada da yüksek SYNTAX skoru olan bireylerin serum açlık kan glikoz düzeyleri ve HbA1c seviyesinin düşük SYNTAX skoruna sahip bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) [655]. Koroner arter hastalarında SYNTAX skorunun bazı biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise serum açlık kan glikoz düzeyleri ile SYNTAX skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) [382]. Xu ve diğerleri (2018) ise HOMA-IR değeri ile gensini skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulmuşlardır ($p=0,001$) [650]. Yapılan bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin serum serum açlık kan glikozu (mg/dL) ($r=$; $p<0,05$) ile SYNTAX skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum serum açlık kan glikoz düzeyleri arttıkça KAH şiddetinin artabileceğine işaret etmektedir.

İnflamatuar durum ile KAH şiddeti arasındaki ilişkinin ortaya konması, inflamasyonun KAH'nın klinik seyri üzerindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır. Kundi ve diğerlerinin (2016) KAH olan hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, SYNTAX skoru yüksek olan hastaların CRP düzeylerinin SYNTAX skoru düşük olan bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) [653]. Koroner arter hastalığı olan bireylerde KAH şiddeti ile bazı biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ise serum hs-CRP düzeyleri ile SYNTAX skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) [382]. Bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerin serum CRP (mg/dL) ($r=0,464$; $p<0,05$) düzeyleri ile SYNTAX skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durum artan serum CRP düzeylerinin KAH şiddeti üzerinde etkili olduğunu ve KAH olan bireylerde yüksek serum CRP düzeylerinin SYNTAX skoru tahmininde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Miyokardiyal hasarı tespit etmede oldukça duyarlı olduğu bilinen serum hs-TnT düzeylerinin [614], KAH şiddetinin tayininde de duyarlı olup olmadığı araştırılmaktadır [656]. Kurtul ve diğerleri (2016) yüksek SYNTAX skoru olan bireylerin serum troponin T düzeylerinin düşük SYNTAX skoruna sahip bireylere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0,001$) [656]. Başka bir çalışmada ise miyokard infarktüsü olan hastalarda serum troponin düzeyleri açısından yüksek, orta ve düşük SYNTAX skoru olan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) [654]. Tveit ve diğerlerinin (2021) koroner arter darlığı şiddetini belirlemek için Gensini skor hesaplamasını kullandıkları çalışmada, serum hs-TnT düzeyleri arttıkça KAH şiddetinin arttığı tespit edilmiştir ($p<0,001$) [657]. Gerçekleştirilen bir başka çalışmada da Gensini skoru en yüksek olan çeyreklikte olan bireylerin hs-TnT düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) [599]. Chen ve diğerleri (2011) de Gensini skoru ile serum troponin T arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamışlardır ($p<0,01$) [658]. Mevcut çalışmada, vaka grubundaki bireylerin serum hs-TnT düzeyleri ile Gensini skorları arasında pozitif yönde istatsitiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Bkz. Çizelge 4.28). Çalışma sonuçları, serum hs-TnT düzeyleri arttıkça Gensini skorunun artacağına ve yüksek serum hs-TnT düzeylerinin KAH şiddetinin tayininde potansiyel bir biyokimyasal gösterge olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmanın, serum hs-TnT düzeylerinin KAH şiddetinin tayininde kullanılıp kullanılmayacağının araştırılması yönündeki çalışmalara yön göstereceği düşünülmektedir.

5.14. Bireylerin Kafein Tüketim Sıklığından Elde Edilen Kafein Alım Miktarları ile Çalışma Başlangıcındaki Bazı Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Diyetle kafein alımının serum lipit profili üzerinde etkileri olduğu belirtilmektedir [659, 660]. Du ve diğerlerinin (2020) randömize kontrollü çalışmaları değerlendirdikleri bir meta analizde, kahve tüketiminin total kolesterol, trigliserit ve LDL-K düzeylerini önemli ölçüde artırırken HDL-K düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmada, kahve tüketiminin dislipidemi gelişme riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür [660]. Başka bir meta analizde, kahve, özellikle filtresiz kahve tüketiminin serum total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeylerinde artış yarattığı sonucuna varılmıştır [659]. Bae ve diğerleri (2015) ise kafein alımının serum lipit profili üzerinde etkili olmadığını tespit etmişlerdir [661]. Yapılan başka bir çalışmada ise serum trigliserit ve HDL-K ile kahve tüketimi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) [662].

Bu çalışmada, vaka grubundaki bireylerde çalışma başlangıcındaki serum HDL-K (r=-0,428; p<0,05) düzeyleri ile kafein alım miktarları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken, serum total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeyleri ile kafein alım miktarları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05) (Bkz. Çizelge 4.29). Çalışmadan elde edilen veriler, artan kafein alımının HDL-K düzeylerinde düşüşler yaratarak dislipidemi gelişim riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kafein gibi bazı besin bileşenlerinin glisemik kontrol üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir [663]. Ghavami ve diğerleri (2021) kahve tüketimi ile serum açlık kan glikozu arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (p<0,05) [662]. Watson ve diğerleri de günde 2 kez 250 mg kafein suplemantasyonunun hipoglisemi ataklarını artırdığı saptamışlardır (p<0,05) [664]. Yapılan başka bir çalışmada ise kafein suplemantasyonunun hipoglisemi ataklarını azalttığı tespit edilmiştir [665]. Mevcut çalışmada, kontrol grubundaki bireylerin çalışma başlangıcındaki serum açlık kan glikozu (mg/dL) (r=-0,318; p<0,05) ile kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 4.29). Kafein alım miktarının glisemi kontrolü üzerinde etkili olabileceği ve bu nedenle özellikle diyabetli hastalarda olası etkilerinin göz ardı edilmemesi gerektiği sonucuna varılabilir.

Literatürde kahve tüketimi ile serum fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların ikisinde kahve tüketimi ile serum fetuin-A düzeyleri arasında ters ilişki bulunmuşken [666, 667], bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır [668]. Kahve tüketimi ve fetuin-A arasındaki bu ilişkinin kahvenin kafein içeriğinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı da araştırılmaktadır [666, 668]. Wedick ve diğerlerinin (2011) kafeinli veya kafeinsiz kahve tüketenler ile kahve tüketmeyen bireylerin serum fetuin-A konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, kafeinsiz kahve tüketenlerin kahve tüketmeyen bireylere göre serum fetuin-A düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Çalışmada kafein alımının serum fetuin-A düzeylerindeki düşüşü azaltabileceği sonucuna varılmıştır [666]. Dickson ve diğerleri ise hem kafeinli hem de kafeinsiz kahve tüketiimi ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir [668]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki bireylerde çalışma başlangıcındaki serum fetuin-A (ng/mL) (r=0,444; p<0,05) düzeyleri ile kafein tüketim sıklığından elde edilen kafein alım miktarları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.29). Bu durum yüksek kafein alımının serum fetuin-A

konsantrasyonları üzerinde artışlar yaratabileceğini ve kahve tüketiminin serum fetuin-A düzeylerini düşürmeye yönelik bir diyet strateji olarak kullanılacak ise kafeinsiz kahvelerin tercih edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

5.15. Vaka Grubundaki Bireylerin Çalışma Sürecinde Suplemantasyon ve/veya Diyetle Günlük Aldıkları Toplam Omega-3 Miktarının Bazı Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Omega-3 yağ asitleri alımının vücut ağırlığı denetimi üzerindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için omega-3 yağ asitleri (g) alımı ile BKİ (kg/m^2), antropometrik ölçümler ve vücut bileşimleri arasındaki ilişkinin araştırılması önemlidir. Mingay ve diğerlerinin (2016) 620 yetişkin bireyin diyet ve/veya suplemantasyon ile aldıkları toplam omega-3 yağ asitleri miktarı ile antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, toplam omega-3 yağ asitleri alımı ile BKİ (kg/m^2), bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir [669]. Bu çalışmada da Grup V-1'deki bireylerin çalışma sonundaki vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m2) ve vücut kas kütlesi (kg) ile çalışma sürecinde suplemantasyon ve/veya diyet ile günlük aldıkları toplam omega-3 (g) miktarları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Grup V-2 için ise benzer bir ilişki söz konusu değildir ($p>0,05$) (Bkz. Çizelge 4.30). Bu durum, omega-3 yağ asitleri (g) alımı ile bazı antropometrik ölçümler arasında ters bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner arter hastalarında serum fetuin-A düzeyini ve omega-3 suplemantasyonunun beslenme durumundan etkilendiği düşünülen serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Beslenmenin KAH gelişim riski üzerinde modifiye edilebilen önemli risk faktörlerinden biri olduğu ve uygulanan omega-3 suplemantasyonu ve/veya tıbbi beslenme tedavisinin bazı antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve diyetle besin ögelerinin alım miktarları üzerinde değişiklikler yaratarak kardiyovasküler sağlık üzerinde iyileştirici bazı etkilere sahip olabileceği düşünülebilir. Yapılan bu çalışma ile yüksek serum fetuin-A düzeylerinin KAH gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca, omega-3 suplemantasyonu olsun ya da olmasın KAH olan bireylere uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin serum fetuin-A düzeylerinde düşüş yarattığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmada;

- Beslenme alışkanlıklarının KAH gelişim riski üzerinde etkili olduğu ve uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin KAH için bazı bilinen diyetsel risk faktörlerini ortadan kaldırdığı görülmektedir. Bu durum, KAH veya KAH gelişim riski olan bireylerde doğru diyet modifikasyonlarının hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli stratejilerden biri olduğunu düşündürmektedir.
- Çalışma sonuçları yüksek serum fetuin-A düzeylerinin KAH gelişimi için bir risk faktörü olabileceğine ve KAH şiddeti ile serum fetuin-A düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olabileceğine işaret etmesine rağmen literatürde var olan çelişkili çalışma sonuçları nedeniyle henüz kesin yargılara varılamamaktadır. Bununla birlikte, önümüzdeki yıllarda serum fetuin-A düzeyi, KAH gelişim riskini belirlemede yeni bir biyokimsal parametre olarak kullanılacak ise serum fetuin-A düzeyi üzerinde etkili olan diğer risk faktörlerinin de tespit edilmesi oldukça önemlidir.
- Bazı besin ögelerinin diyetle günlük alım miktarları ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı ilişkilerin olduğu görülmüştür. Bu durum, serum fetuin-A düzeylerini yönetmek amaçlı diyet modifikasyonlarının etkili bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak yeni çalışmalarda serum fetuin-A düzeyi ile enerji ve besin ögeleri arasındaki ilişkisinin araştırılması, serum fetuin-A ve KAH arasındaki

nedensel ilişkinin daha iyi anlaşılmasına ve önleme stratejitelerinin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

- Omega-3 suplemantasyonunun serum fetuin-A konsantrasyonları üzerindeki düşüşü azalttığı görülmesine rağmen suplemantasyon ve/veya diyetle alınan omega-3 yağ asitleri miktarı ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmektedir. Bu nedenle, bu olası ilişki yapılacak yeni çalışmalarla araştırılmalı ve ilişki var ise etkili doz ve sürenin ne olduğu belirlenmelidir. Omega-3 yağ asitleri suplemantasyonu ile serum fetuin-A konsantrasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği oldukça sınırlı sayıda çalışmanın olması, bu çalışmadan elde edilen sonuçların gelecek çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışmanın önemli sınırlılıkları ise, çalışmada farklı doz ve sürelerde omega-3 suplemantasyonunun uygulanmamış olmasıdır. Serum fetuin-A ve omega-3 suplemanatasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen gelecek çalışmalarda, farklı doz ve sürelerde omega-3 suplemantasyonunun uygulanması daha net yorum yapılmasına olanak sağlayacaktır. Ayrıca, çalışma başlangıcında vaka grubundaki bireylere uygulanan MacNew anketinin çalışma sonunda tekrarlanmamış olması da çalışmanın bir diğer sınırlılığı olarak düşünülebilir. Bu durum müdahale sonrası genel skorlamada bir değişiklik olup olmadığını görememe mize neden olmuştur. Yeni yapılacak çalışmalarda çalışma başlangıcında uygulanan MacNew anketinin çalışma sonunda da tekrarlanması ve skorlamaların karşılaştırılması, yapılan müdahalenin etkinliğinin tartışılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Parmet, S., Glass, T.J., and Glass, R.M. (2004). Coronary artery disease. *The Journal of the American Medical Association*, 292(20), 2540-2540.

2. Malakar, A.K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., and Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 16812-16823.

3. Shao, C., Wang, J., Tian, J., and Tang, Y.D. (2020). Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery*, 1-36.

4. Ghiasi, M.M., Zendehboudi, S., and Mohsenipour, A.A. (2020). Decision tree-based diagnosis of coronary artery disease: CART model. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 192, 105400.

5. Benjamin, E.J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M.S., Callaway, C.W., and Carson, A.P. (2019). Heart disease and stroke Statistics-2019 update a report from the American Heart Association. *Circulation*.

6. Ünal, B., Ergör, G., Horasan, G., Kalaça, S., ve Sözmen, K. (2013). *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması.* Ankara: Sağlık Bakanlığı, 224-229.

7. Si, Y., Fan, W., and Sun, L. (2020). A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 22, 1-7.

8. Attaway, A., Ayache, M., Velani, S., McKell, J., Wenzel, S., and Castro, M. (2017). Atherosclerosis: an inflammatory disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(7), 920-922.

9. Kinlay, S., and Ganz, P. (1997). Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *The American Journal of Cardiology*, 80(9), 11I-16I.

10. Silvis, M.J., Demkes, E.J., Fiolet, A.T., Dekker, M., Bosch, L., and van Hout, G.P. (2021). Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14(1), 23-34.

11. Legarth, C., Grimm, D., Krüger, M., Infanger, M., and Wehland, M. (2020). Potential beneficial effects of vitamin d in coronary artery disease. *Nutrients*, 12(1), 99.

12. Mahalle, N., Garg, M., Naik, S., and Kulkarni, M. (2016). Association of dietary factors with severity of coronary artery disease. *Clinical Nutrition ESPEN*, 15, 75-79.

13. DeSalvo, K.B., Olson, R., and Casavale, K.O. (2016). Dietary guidelines for Americans. *The Journal of the American Medical Association*, 315(5), 457-458.

14. Bowen, K.J., Sullivan, V.K., Kris-Etherton, P.M., and Petersen, K.S. (2018). Nutrition and cardiovascular disease-an update. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(2), 8.

15. Deckelbaum, R.J., and Torrejon, C. (2012). The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 587-591.

16. Saravanan, P., Davidson, N.C., Schmidt, E.B., and Calder, P.C. (2010). Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *The Lancet*, 376(9740), 540-550.

17. Bäck, M. (2017). Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. *Future Science OA*, 3(4), FSO236.

18. Kromhout, D., Yasuda, S., Geleijnse, J.M., and Shimokawa, H. (2012). Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *European Heart Journal*, 33(4), 436-443.

19. Mozaffarian, D., and Wu, J.H. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(20), 2047-2067.

20. Icer, M.A., and Gezmen-Karadag, M. (2018). The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical Biochemistry*, 59, 17-24.

21. Icer, M.A., and Yıldıran, H. (2020). Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clinical Biochemistry*, *88*, 1-10.

22. Miura, Y., Iwazu, Y., Shiizaki, K., Akimoto, T., Kotani, K., and Kurabayashi, M. (2018). Identification and quantification of plasma calciprotein particles with distinct physical properties in patients with chronic kidney disease. *Scientific Reports*, 8(1), 1256.

23. Mori, K., Emoto, M., Yokoyama, H., Araki, T., Teramura, M., and Koyama, H. (2006). Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 29(2), 468-468.

24. Sakwe, A.M., Koumangoye, R., Goodwin, S.J., and Ochieng, J. (2010). Fetuin-A (α2HS-glycoprotein) is a major serum adhesive protein that mediates growth signaling in breast tumor cells. *Journal of Biological Chemistry*, 285(53), 41827-41835.

25. Schäfer, C., Heiss, A., Schwarz, A., Westenfeld, R., Ketteler, M., and Floege, J. (2003). The serum protein α 2–Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(3), 357-366.

26. Trepanowski, J., Mey, J., and Varady, K. (2015). Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International Journal of Obesity*, 39(5), 734.

27. Coen, G., Manni, M., Agnoli, A., Balducci, A., Dessi, M., and De Angelis, S. (2006). Cardiac calcifications: fetuin–A and other risk factors in hemodialysis patients. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 52(2), 150-156.

28. Mancio, J., Barros, A.S., Conceicao, G., Pessoa-Amorim, G., Santa, C., and Bartosch, C. (2020). Epicardial adipose tissue volume and annexin A2/fetuin-A signalling are linked to coronary calcification in advanced coronary artery disease: Computed tomography and proteomic biomarkers from the EPICHEART study. *Atherosclerosis*, 292, 75-83.

29. Ketteler, M., Bongartz, P., Westenfeld, R., Wildberger, J.E., Mahnken, A.H., and Böhm, R. (2003). Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet*, 361(9360), 827-833.

30. Ix, J.H., Chertow, G.M., Shlipak, M.G., Brandenburg, V.M., Ketteler, M., and Whooley, M.A. (2006). Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the Heart and Soul Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(8), 2144-2151.

31. Ren, J., and Davidoff, A.J. (2002). α2-Heremans Schmid glycoprotein, a putative inhibitor of tyrosine kinase, prevents glucose toxicity associated with cardiomyocyte dysfunction. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 18(4), 305-310.

32. Merx, M.W., Schäfer, C., Westenfeld, R., Brandenburg, V., Hidajat, S., and Weber, C. (2005). Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A–deficient mice. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(11), 3357-3364.

33. Afrisham, R., Paknejad, M., Ilbeigi, D., Sadegh-Nejadi, S., Gorgani-Firuzjaee, S., and Vahidi, M. (2021). Positive correlation between circulating fetuin-a and severity of coronary artery disease in men. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders)*, 21(2), 338-344.

34. Mehrotra, R., Westenfeld, R., Christenson, P., Budoff, M., Ipp, E., and Takasu, J. (2005). Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney International*, 67(3), 1070-1077.

35. Aroner, S.A., St-Jules, D.E., Mukamal, K.J., Katz, R., Shlipak, M.G., and Criqui, M.H. (2016). Fetuin-A, glycemic status, and risk of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 248, 224-229.

36. Mikami, S., Hamano, T., Fujii, N., Nagasawa, Y., Isaka, Y., and Moriyama, T. (2008). Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertension Research*, 31(6), 1163-1170.

37. Nimptsch, K., Janke, J., Pischon, T., and Linseisen, J. (2015). Association between dietary factors and plasma fetuin-A concentrations in the general population. *British Journal of Nutrition*, 114(8), 1278-1285.

38. Ley, S.H., Sun, Q., Jimenez, M.C., Rexrode, K.M., Manson, J.E., and Jensen, M.K. (2014). Association between alcohol consumption and plasma fetuin-A and its contribution to incident type 2 diabetes in women. *Diabetologia*, 57(1), 93-101.

39. Öner-İyidoğan, Y., Koçak, H., Seyidhanoğlu, M., Gürdöl, F., Gülçubuk, A., and Yildirim, F. (2013). Curcumin prevents liver fat accumulation and serum fetuin-A increase in rats fed a high-fat diet. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 69(4), 677-686.

40. Stefan, N., and Häring, H.U. (2013). 04/04/online. Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nature Medicine*, 19, 394.

41. Yamada, S., Tokumoto, M., Tsuruya, K., Tatsumoto, N., Noguchi, H., and Kitazono, T. (2015). Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 309(8), F744-F754.

42. Lee, H.J., Lim, Y., and Yang, S.J. (2015). Involvement of resveratrol in crosstalk between adipokine adiponectin and hepatokine fetuin-A in vivo and in vitro. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(11), 1254-1260.

43. Kaushik, S.V., Plaisance, E.P., Kim, T., Huang, E.Y., Mahurin, A.J., and Grandjean, P.W. (2009). Extended-release niacin decreases serum fetuin-A concentrations in individuals with metabolic syndrome. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 25(5), 427-434.

44. Icer, M.A., and Yıldıran, H. (2020). Effects of nutritional status on serum fetuin-A level. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(11), 1938-1946.

45. An, W.S., Lee, S.M., Son, Y.K., Kim, S.E., Kim, K.H., and Han, J.Y. (2012). Omega-3 fatty acid supplementation increases 1, 25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients. *Nutrition Research*, 32(7), 495-502.

46. Khodadustan, E., Jafari, T., Mahmoodnia, L., Karami, M., Momeni, A., and Hasanpour, A. (2021). Effect of animal versus plant omega-3 polyunsaturated fatty acids on serum level of fetuin-A in patients with chronic renal failure; a randomized double-blinded parallel clinical trial. *Journal of Renal Injury Prevention*, 10(2).

47. Ozyazgan, S., Karaoglu, K., Kurt, A., Altinok, A., Konukoglu, D., and Andican, G. (2013). Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on serum fetuin-A levels in type 2 diabetic patients. *Minerva Medica*, 104(3), 287-293.

48. Werida, R.H., Abou-Madawy, S., Abdelsalam, M., and Helmy, M. (2021). Omega 3 Fatty Acids Effect on the Vascular Calcification Biomarkers Fetuin A and Osteoprotegerin in Hemodialysis Patients. *Clinical and Experimental Medicine*, 1-10.

49. Ghanem, N.S., El-Sayed, N.M., Abbas, A.K., and Shaker, O.G. (2019). Adiponectin and its polymorphism: relation to coronary artery disease. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 31(3), 376-381.

50. Farid, W., Ibraheem, R., and Ahmed, A.A. (2019). The correlation between serum adiponectin levels and severity of coronary artery disease. *Menoufia Medical Journal*, 32(1), 181.

51. Turer, A.T., and Scherer, P.E. (2016). Adiponectin: just along for the ride?: *American Heart Association*, 407-408.

52. Natarajan, R., Salloum, F.N., Fisher, B.J., and Kukreja, R.C. (2008). Hypoxia inducible factor-1 upregulates adiponectin in diabetic mouse hearts and attenuates post-ischemic injury. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 51(2), 178-187.

53. Gonon, A.T., Widegren, U., Bulhak, A., Salehzadeh, F., Persson, J., and Sjöquist, P. O. (2008). Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovascular Research*, 78(1), 116-122.

54. Vidhate, D., Thomas, J., and Gupte, A. (2021). Association of circulating levels of Adiponectin and IL-6 with incidence and severity of the coronary artery disease in patients undergoing Coronary Artery Bypass Graft (CABG). *International Journal*, 4(2), 215.

55. Hao, G., Li, W., Guo, R., Yang, J.-G., Wang, Y., and Tian, Y. (2013). Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: A meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*, 228(1), 29-35.

56. Sook Lee, E., Park, S.-s., Kim, E., Sook Yoon, Y., Ahn, H.-Y., and Park, C.-Y. (2013). Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 42(4), 1029-1039.

57. Yeung, S.L.A., and Schooling, C.M. (2018). Adiponectin and coronary artery disease risk: A bi-directional Mendelian randomization study. *International Journal of Cardiology*, 268, 222-226.

58. Wu, Z., Cheng, Y., Aung, L.H.H., and Li, B. (2013). Association between adiponectin concentrations and cardiovascular disease in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 8(11), e78485.

59. Silva, F.M., de Almeida, J.C., and Feoli, A.M. (2011). Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutrition Reviews*, 69(10), 599-612.

60. Gomes, P.M., Hollanda-Miranda, W.R., Beraldo, R.A., Castro, A.V., Geloneze, B., and Foss, M.C. (2015). Supplementation of α-linolenic acid improves serum adiponectin levels and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Nutrition*, 31(6), 853-857.

61. Hou, M., Chu, Z., Liu, T., Lv, H., Sun, L., and Wang, B. (2015). A high-fat maternal diet decreases adiponectin receptor-1 expression in offspring. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 28(2), 216-221.

62. Hendarto, A., Alhadar, A.K., and Sjarif, D.R. (2019). The effect of vitamin e supplementation on lipid profiles and adiponectin levels in obese adolescents: A randomized controlled trial. *Acta Medica Indonesiana*, 51(2), 110-116.

63. Moazen, M., Mazloom, Z., Ahmadi, A., Dabbaghmanesh, M.H., and Roosta, S. (2015). Effect of coenzyme Q10 on glycaemic control, oxidative stress and adiponectin in type 2 diabetes. *Journal of Pakistan Medical Association*, 65(4), 404-408.

64. Prates, R.E., Beretta, M.V., Nascimento, F.V., Bernaud, F.R., de Almeira, J.C., and Rodrigues, T.C. (2016). Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 116, 205-211.

65. Yamashita, K., Yatsuya, H., Muramatsu, T., Toyoshima, H., Murohara, T., and Tamakoshi, K. (2012). Association of coffee consumption with serum adiponectin, leptin, inflammation and metabolic markers in Japanese workers: a cross-sectional study. *Nutrition and Diabetes*, 2(4), e33-e33.

66. Briggs, M.A., Petersen, K.S., and Kris-Etherton, P.M. (2017). Saturated fatty acids and cardiovascular disease: replacements for saturated fat to reduce cardiovascular risk. *Healthcare*, 29.

67. Thomas, H., Diamond, J., Vieco, A., Chaudhuri, S., Shinnar, E., and Cromer, S. (2018). Global Atlas of Cardiovascular Disease. *Global Heart*, 13(3).

68. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, *106*(25), 3143-3421.

69. İnternet: Coronary heart disease - causes, s., prevention. (2018). Web: https://www.southerncross.co.nz/group/medical-library/coronary-heart-disease-causes-symptoms-prevention adresinden 27 Aralık 2020'de alınmıştır.

70. Faxon, D.P., Fuster, V., Libby, P., Beckman, J.A., Hiatt, W.R., and Thompson, R.W. (2004). Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation*, 109(21), 2617-2625.

71. Fuster, V., Corti, R., and Badimon, J.J. (2002). The Mikamo Lecture 2002. *Circulation Journal*, 66(9), 783-790.

72. Uçkan, A. (2008). Koroner arter hastalığı (ateroskleroz) belirteci olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile karotis intima mediya kalınlığının birlikte değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tip Fakültesi, Malatya, 8-9.

73. Schwartz, C.J., Kelley, J.L., Nerem, R.M., Sprague, E.A., Rozek, M.M., and Valente, A.J. (1989). Pathophysiology of the atherogenic process. *The American Journal of Cardiology*, 64(13), G23-G30.

74. Ross, R., and Glomset, J.A. (1976). The pathogenesis of atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 295(7), 369-377.

75. Mallika, V., Goswami, B., and Rajappa, M. (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*, 58(5), 513-522.

76. Members, W.G., Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., and Berry, J.D. (2014). Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129(3), e28.

77. Members, W.G., Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., Arnett, D.K., and Blaha, M.J. (2016). Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the american heart association. *Circulation*, 133(4), e38-e360.

78. Goyal, A., Kahlon, P., Jain, D., Soni, R., Gulati, R., and Chhabra, S.T. (2017). Trend in prevalence of coronary artery disease and risk factors over two decades in rural Punjab. *Heart Asia*, 9(2).

79. Çiftçi, S., ve Rakıcıoğlu, N. (2019). Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar ve beslenme etmenleri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(1), 82-90.

80. Onat, A. (2001). Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis*, 156(1), 1-10.

81. Liu, H.-H., and Li, J.-J. (2015). Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 19, 43-52.

82. Hamm, C.W., Möllmann, H., Bassand, J., and Van deWerf, F. (2001). Acute coronary syndromes. *Thrombosis Research*, 103, S63-S69.

83. Lamarche, B., Lemieux, I., and Despres, J. (1999). The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes and Metabolism*, 25, 199-212.

84. Lefevre, G., and Puymirat, E. (2016). Hypertension and coronary artery disease: New concept? *Annales de Cardiologie et D'angeiologie*, 42-47.

85. Collins, R., Peto, R., MacMahon, S., Godwin, J., Qizilbash, N., and Hebert, P. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet*, 335(8693), 827-838.

86. Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., and Cifkova, R. (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 28(19), 2375-2414.

87. Pryor, W.A. (1997). Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives*, 105(4), 875-882.

88. Kasap, S., Gönenç, A., Şener, D.E., and Hisar, İ. (2007). Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 41(1), 50-57.

89. Kamceva, G., Arsova-Sarafinovska, Z., Ruskovska, T., Zdravkovska, M., Kamceva-Panova, L., and Stikova, E. (2016). Cigarette smoking and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Open access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(4), 636.

90. Laakso, M., and Kuusisto, J. (2014). Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 293-302.

91. Verdoia, M., Schaffer, A., Barbieri, L., Aimaretti, G., Marino, P., and Sinigaglia, F. (2015). Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes and Metabolism*, 41(4), 304-311.

92. Hajar, R. (2017). Diabetes as "coronary artery disease risk equivalent": a historical perspective. *Heart Views: The Official Journal of The Gulf Heart Association*, 18(1), 34.

93. Mack, M., and Gopal, A. (2016). Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Heart Failure Clinics*, 12(1), 1-10.

94. Hajar, R. (2017). Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 18(3), 109.

95. Poirier, P., Giles, T.D., Bray, G.A., Hong, Y., Stern, J.S., and Pi-Sunyer, F.X. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113(6), 898-918.

96. Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., and Lanas, F. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937-952.

97. Berlin, J.A., Colditz, G.A. (1990). A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *American Journal of Epidemiology*, 132(4), 612-628.

98. Brown, J.C., Gerhardt, T.E., and Kwon, E. (2020). *Risk factors for coronary artery disease*. *StatPearls Publishing*, 1-8.

99. Hu, F.B., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Spiegelman, D., and Willett, W.C. (2000). Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 912-921.

100. Whitney, E., and Rolfes, S.R. (2018). *Understanding nutrition.* (Fifteenth edition) Boston: Cengage Learning. 573-575.

101. Qi, L., Van Dam, R.M., Rexrode, K., and Hu, F.B. (2007). Heme iron from diet as a risk factor for coronary heart disease in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(1), 101-106.

102. Micha, R., Michas, G., and Mozaffarian, D. (2012). Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes–an updated review of the evidence. *Current Atherosclerosis Reports*, 14(6), 515-524.

103. Onat, A., Can, G., Yüksel, H., Ademoglu, E., Erginel-Ünaltuna, N., ve Kaya, A. (2017). *TEKHARF 2017-Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük.* İstanbul: Logos Yayıncılık, 23.

104. Regitz-Zagrosek, V. (2006). Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nature reviews Drug Discovery*, 5(5), 425-439.

105. Lawlor, D.A., Ebrahim, S., and Smith, G.D. (2001). Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *British Medical Journal*, 323(7312), 541-545.

106. Çengel, A. (2010). Kadınlarda kardiyovasküler risk faktörleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 38(1), 17-24.

107. Bachmann, J.M., Willis, B.L., Ayers, C.R., Khera, A., and Berry, J.D. (2012). Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*, 125(25), 3092-3098.

108. Tavakol, M., Ashraf, S., and Brener, S.J. (2012). Risks and complications of coronary angiography: A comprehensive review. *Global Journal of Health Science*, 4(1), 65.

109. Sun, Z., Lin, C., Davidson, R., Dong, C., and Liao, Y. (2008). Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: a systematic review. *European Journal of Radiology*, 67(1), 78-84.

110. Izar, M.C., Fonseca, F.A.H., Ihara, S.S.M., Kasinski, N., Sang, W.H., and Lopes, I.E.L. (2003). Risk factors, biochemical markers, and genetic polymorphisms in early coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 80(4), 388-395.

111. Kanoh, Y. (2011). Biochemical markers and physiological tests of atherosclerosis--changes and usefulness of markers in anti-atherosclerotic therapy. *Rinsho Byori the Japanese Journal of Clinical Pathology*, 59(1), 80-88.

112. Howard-Alpe, G., Sear, J., and Foex, P. (2006). Methods of detecting atherosclerosis in non-cardiac surgical patients; the role of biochemical markers. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 97(6), 758-769.

113. Leaman, D.M., Brower, R.W., Meester, G.T., Serruys, P., and van den Brand, M. (1981). Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*, 63(2), 285-299.

114. Serruys, P.W., Morice, M.-C., Kappetein, A.P., Colombo, A., Holmes, D.R., and Mack, M.J. (2009). Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961-972.

115. Thuijs, D.J., Kappetein, A.P., Serruys, P.W., Mohr, F.W., Morice, M.C., and Mack, M.J. (2019). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*, 394(10206), 1325-1334.

116. Conti, C.R. (1977). Coronary arteriography. In A.M. Weissler (Ed.), Reviews of contemporary laboratory methods. *Circulation an Official Journal of the American Heart Association*, 55(2), 1-11.

117. Eckel, R.H., Jakicic, J.M., Ard, J.D., de Jesus, J.M., Miller, N.H., and Hubbard, V.S. (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Part B), 2960-2984.

118. Jacobson, T.A., Maki, K.C., Orringer, C.E., Jones, P.H., Kris-Etherton, P., and Sikand, G. (2015). National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(6), S1-S122. e121.

119. Yu, E., Malik, V.S., and Hu, F.B. (2018). Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC health promotion series. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(8), 914-926.

120. Mann, J. (2007). Dietary carbohydrate: relationship to cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(1), 100-111.

121. Bazzano, L.A., Serdula, M.K., and Liu, S. (2003). Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 5(6), 492-499.

122. Aune, D., Keum, N., Giovannucci, E., Fadnes, L.T., Boffetta, P., and Greenwood, D.C. (2016). Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *British Medical Journal,* 353.

123. Aune, D., Keum, N., Giovannucci, E., Fadnes, L. T., Boffetta, P., Greenwood, D. C., and Norat, T. (2016). Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Medicine*, *14*(1), 1-14.

124. Coates, A., Hill, A., and Tan, S. (2018). Nuts and cardiovascular disease prevention. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(10), 48.

125. Bitok, E., and Sabaté, J. (2018). Nuts and cardiovascular disease. *Progress In Cardiovascular Diseases*, 61(1), 33-37.

126. Pan, A., Sun, Q., Bernstein, A.M., Schulze, M.B., Manson, J.E., and Stampfer, M.J. (2012). Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Archives of Internal Medicine*, 172(7), 555-563.

127. Bernstein, A.M., Sun, Q., Hu, F.B., Stampfer, M.J., Manson, J.E., and Willett, W.C. (2010). Major dietary protein sources and the risk of coronary heart disease in women. *Circulation*, 122(9), 876.

128. Etemadi, A., Sinha, R., Ward, M.H., Graubard, B.I., Inoue-Choi, M., and Dawsey, S.M. (2017). Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *British Medical Journal*, 357.

129. Micha, R., Michas, G., Lajous, M., and Mozaffarian, D. (2013). Processing of meats and cardiovascular risk: time to focus on preservatives. *BMC Medicine*, 11(1), 136.

130. Sonestedt, E., Wirfält, E., Wallström, P., Gullberg, B., Orho-Melander, M., and Hedblad, B. (2011). Dairy products and its association with incidence of cardiovascular disease: the Malmö diet and cancer cohort. *European Journal of Epidemiology*, 26(8), 609-618.

131. Sacks, F.M., Lichtenstein, A.H., Wu, J.H., Appel, L.J., Creager, M.A., and Kris-Etherton, P.M. (2017). Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 136(3), e1-e23.

132. Drouin-Chartier, J.-P., Côté, J.A., Labonté, M.È., Brassard, D., Tessier-Grenier, M., and Desroches, S. (2016). Comprehensive review of the impact of dairy foods and dairy fat on cardiometabolic risk. *Advances In Nutrition*, 7(6), 1041-1051.

133. Alexander, D.D., Bylsma, L.C., Vargas, A.J., Cohen, S.S., Doucette, A., and Mohamed, M. (2016). Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 115(4), 737-750.

134. Qin, L.-Q., Xu, J.-Y., Han, S., Zhang, Z.-L., Zhao, Y., and Szeto, I.M. (2014). Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pacific journal of Clinical Nutrition*.

135. Guo, J., Astrup, A., Lovegrove, J.A., Gijsbers, L., Givens, D.I., and Soedamah-Muthu, S.S. (2017). Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Springer.* 32(4), 269-287.

136. Lordan, R., Tsoupras, A., Mitra, B., and Zabetakis, I. (2018). Dairy fats and cardiovascular disease: do we really need to be concerned? *Foods*, 7(3), 29.

137. Fan, J., Song, Y., Wang, Y., Hui, R., and Zhang, W. (2012). Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. *PloS One,* 7(12), e52182.

138. Johnson, R.K., Appel, L.J., Brands, M., Howard, B.V., Lefevre, M., and Lustig, R.H. (2009). Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 120(11), 1011-1020.

139. Siri-Tarino, P.W., Sun, Q., Hu, F.B., and Krauss, R.M. (2010). Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(3), 502-509.

140. Parks, E.J., and Hellerstein, M.K. (2000). Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 412-433.

141. Appel, L.J. (2003). The effects of protein intake on blood pressure and cardiovascular disease. *Current Opinion In Lipidology*, 14(1), 55-59.

142. Song, M., Fung, T.T., Hu, F.B., Willett, W.C., Longo, V.D., and Chan, A.T. (2016). Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *The Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, 176(10), 1453-1463.

143. Tvrzicka, E., Kremmyda, L.S., Stankova, B., and Zak, A. (2011). Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease-a review. part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(2), 117-130.

144. Getz, G.S., and Reardon, C.A. (2007). Nutrition and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(12), 2499-2506.

145. Simonetto, M., Infante, M., Sacco, R.L., Rundek, T., and Della-Morte, D. (2019). A novel anti-inflammatory role of omega-3 pufas in prevention and treatment of atherosclerosis and vascular cognitive impairment and dementia. *Nutrients*, 11(10), 2279.

146. Schunck, W. H., Konkel, A., Fischer, R., and Weylandt, K. H. (2018). Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacology and therapeutics*, 183, 177-204.

147. İnternet: Dietary Guidelines for Americans 2020-2025. Web: https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf adresinden 9 Şubat 2022'de alınmıştır.

148. İnternet: (AHA), A.H.A. Saturated Fat. Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/fats/saturated-fats adresinden 6 Ocak 2021'de alınmıştır.

149. Wilczek, M.M., Olszewski, R., and Krupienicz, A. (2017). Trans-fatty acids and cardiovascular disease: urgent need for legislation. *Cardiology*, 138(4), 254-258.

150. Dawczynski, C., and Lorkowski, S. (2016). Trans-fatty acids and cardiovascular risk: does origin matter? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 14(9), 1001-1005.

151. de Roos, N.M., Bots, M.L., and Katan, M.B. (2001). Replacement of dietary saturated fatty acids by trans fatty acids lowers serum HDL cholesterol and impairs endothelial function in healthy men and women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(7), 1233-1237.

152. Mozaffarian, D., Katan, M.B., Ascherio, A., Stampfer, M.J., and Willett, W.C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 354(15), 1601-1613.

153. Mensink, R.P., Zock, P.L., Kester, A.D., and Katan, M.B. (2003). 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(5), 1146-1155.

154. Tarrago-Trani, M.T., Phillips, K.M., Lemar, L.E., and Holden, J.M. (2006). New and existing oils and fats used in products with reduced trans-fatty acid content. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(6), 867-880.

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

156. İnternet: Association, A.H. Monounsaturated Fat. Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/fats/monounsaturated-fats adresinden 01 Ocak 2021'de alınmıştır.

157. Lecerf, J.M. (2009). Fatty acids and cardiovascular disease. *Nutrition Reviews*, 67(5), 273-283.

158. Wang, D.D. (2018). Dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Epidemiologic evidence. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 135, 5-9.

159. Tortosa-Caparrós, E., Navas-Carrillo, D., Marín, F., and Orenes-Piñero, E. (2017). Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(16), 3421-3429.

160. Powell, W.S., and Rokach, J. (2015). Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 340-355.

161. Willett, W.C. (2007). The role of dietary n-6 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 8, 42-45.

162. DiNicolantonio, J.J., and O'Keefe, J.H. (2018). Importance of maintaining a low omega–6/omega–3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart*, 5(2), e000946.

163. Libby, P., and Ridker, P.M. (1999). Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *American Heart Association, 100*(11), 1148-1150.

164. Abedi, E., and Sahari, M.A. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Science and Nutrition*, 2(5), 443-463.

165. Calder, P.C. (2012). Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of nutrition*, 142(3), 592-599.

166. Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 469-484.

167. Walker, C.G., West, A.L., Browning, L.M., Madden, J., Gambell, J.M., and Jebb, S.A. (2015). The pattern of fatty acids displaced by EPA and DHA following 12 months supplementation varies between blood cell and plasma fractions. *Nutrients*, 7(8), 6281-6293.

168. Calvo, M.J., Martínez, M.S., Torres, W., Chávez-Castillo, M., Luzardo, E., and Villasmil, N. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus*, 1(3), 116-128.

169. Liu, M., Boussetta, T., Makni-Maalej, K., Fay, M., Driss, F., and El-Benna, J. (2014). Protectin DX, a double lipoxygenase product of DHA, inhibits both ROS production in human neutrophils and cyclooxygenase activities. *Lipids*, 49(1), 49-57.

170. Lagarde, M., Calzada, C., Guichardant, M., and Véricel, E. (2013). Dose-effect and metabolism of docosahexaenoic acid: pathophysiological relevance in blood platelets. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 88(1), 49-52.

171. Jacobson, T.A. (2006). Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *The American Journal of Cardiology*, 98(4), 61-70.

172. Clarke, T.C., Black, L.I., Stussman, B.J., Barnes, P.M., and Nahin, R.L. (2015). Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. *National Health Statistics Reports*, (79), 1.

173. Siscovick, D.S., Barringer, T.A., Fretts, A.M., Wu, J.H., Lichtenstein, A.H., and Costello, R.B. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 135(15), e867-e884.

174. Handelsman, Y., Jellinger, P.S., Guerin, C.K., Bloomgarden, Z.T., Brinton, E.A., and Budoff, M.J. (2020). Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm–2020 Executive Summary. *Endocrine Practice*, 26(10), 1196-1224.

175. İnternet: FDA Response to Petition for Qualified Health Claim that EPA and DHA Omega-3 Consumption May Reduce Risk of Hypertension. Web: https://www.fda.gov/media/128043/download adresinden 16 Ocak 2022'de alınmıştır.

176. Skulas-Ray, A.C., Wilson, P.W., Harris, W.S., Brinton, E.A., Kris-Etherton, P.M., and Richter, C.K. (2019). Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 140(12), e673-e691.

177. He, K., Song, Y., Daviglus, M.L., Liu, K., Van Horn, L., and Dyer, A.R. (2004). Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 109(22), 2705-2711.

178. Studer, M., Briel, M., Leimenstoll, B., Glass, T.R., and Bucher, H.C. (2005). Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Archives of Internal Medicine*, 165(7), 725-730.

179. Lentjes, M.A., Keogh, R.H., Welch, A.A., Mulligan, A.A., Luben, R.N., and Wareham, N.J. (2017). Longitudinal associations between marine omega-3 supplement users and coronary heart disease in a UK population-based cohort. *British Medical Journal Open*, 7(10), e017471.

180. Messerer, M., Håkansson, N., Wolk, A., and Åkesson, A. (2008). Dietary supplement use and mortality in a cohort of Swedish men. *British Journal of Nutrition*, 99(3), 626-631.

181. Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., and Ishikawa, Y. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*, 369(9567), 1090-1098.

182. Rizos, E.C., Ntzani, E.E., Bika, E., Kostapanos, M.S., and Elisaf, M.S. (2012). Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 308(10), 1024-1033.

183. Johansen, O., Seljeflot, I., Høstmark, A.T., and Arnesen, H. (1999). The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(7), 1681-1686.

184. Saboori, S., Djalali, M., Rad, E.Y., Nematipour, E., Saboor-Yaraghi, A.A., and Javanbakht, M.H. (2016). Various effects of omega 3 and omega 3 plus vitamin E supplementations on serum glucose level and insulin resistance in patients with coronary artery disease. *Iranian Journal of Public Health*, 45(11), 1465.

185. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Rad, E.Y., Saboor-Yaraghi, A., and Javanbakht, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(6), 489-494.

186. Salim, S.J., Alizadeh, S., Djalali, M., Nematipour, E., and Hassan Javanbakht, M. (2017). Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation on body composition and circulating levels of follistatin-like 1 in males with coronary artery disease: a randomized double-blind clinical trial. *American Journal of Men's Health*, 11(6), 1758-1764.

187. Nawratil, P., Lenzen, S., Kellermann, J., Haupt, H., Schinke, T., and Müller-Esterl, W. (1996). Limited proteolysis of human α2-HS glycoprotein/fetuin vidence that a chymotryptic activity can release the connecting peptide. *Journal of Biological Chemistry*, 271(49), 31735-31741.

188. Pedersen, K.O. (1944). Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*, 154(3914), 575-575.

189. Brylka, L., and Jahnen-Dechent, W. (2013). The role of fetuin-A in physiological and pathological mineralization. *Calcified Tissue International*, 93(4), 355-364.

190. Schlieper, G., Westenfeld, R., Brandenburg, V., and Ketteler, M. (2007). Vascular calcification in patients with kidney disease: inhibitors of calcification in blood and urine. *Seminars In Dialysis*, 113-121.

191. Jialal, I., and Pahwa, R. (2019). Fetuin-A is also an adipokine. *Lipids In Health and Disease*, 18(1), 73.

192. Khadir, A., Kavalakatt, S., Madhu, D., Hammad, M., Devarajan, S., and Tuomilehto, J. (2018). Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. *Lipids In Health and Disease*, 17(1), 291.

193. Goustin, A.-S., and Abou-Samra, A.B. (2011). The "thrifty" gene encoding Ahsg/Fetuin-A meets the insulin receptor: Insights into the mechanism of insulin resistance. *Cellular Signalling*, 23(6), 980-990.

194. Srinivas, P., Wagner, A.S., Reddy, L.V., Deutsch, D., Leon, M.A., and Goustin, A.S. (1993). Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Molecular Endocrinology*, 7(11), 1445-1455.

195. Song, A., Xu, M., Bi, Y., Xu, Y., Huang, Y., and Li, M. (2011). Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. *PLoS One*, 6(4), e19228.

196. Ochieng, J., Nangami, G., Sakwe, A., Moye, C., Alvarez, J., and Whalen, D. (2018). Impact of Fetuin-A (AHSG) on tumor progression and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2211.

197. Siddiq, A., Lepretre, F., Hercberg, S., Froguel, P., and Gibson, F. (2005). A synonymous coding polymorphism in the α2-Heremans-Schmid glycoprotein gene is associated with type 2 diabetes in French Caucasians. *Diabetes*, 54(8), 2477-2481.

198. Dahlman, I., Eriksson, P., Kaaman, M., Jiao, H., Lindgren, C., and Kere, J. (2004). α 2-Heremans–Schmid glycoprotein gene polymorphisms are associated with adipocyte insulin action. *Diabetologia*, 47(11), 1974-1979.

199. Hennige, A.M., Staiger, H., Wicke, C., Machicao, F., Fritsche, A., and Häring, H. U. (2008). Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PloS One*, 3(3), e1765.

200. Roshanzamir, F., Miraghajani, M., Rouhani, M., Mansourian, M., Ghiasvand, R., and Safavi, S. (2018). The association between circulating fetuin-A levels and type 2 diabetes mellitus risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 33-47.

201. Pal, D., Dasgupta, S., Kundu, R., Maitra, S., Das, G., and Mukhopadhyay, S. (2012). Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature Medicine*, 18(8), 1279.

202. Gerst, F., Wagner, R., Kaiser, G., Panse, M., Heni, M., and Machann, J. (2017). Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*, 60(11), 2240-2251.

203. Stefan, N., Hennige, A.M., Staiger, H., Machann, J., Schick, F., and Kröber, S.M. (2006). α2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*, 29(4), 853-857.

204. Ix, J.H., Shlipak, M.G., Brandenburg, V.M., Ali, S., Ketteler, M., and Whooley, M.A. (2006). Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome data from the heart and soul study. *Circulation*, 113(14), 1760.

205. Ix, J.H., Wassel, C.L., Kanaya, A.M., Vittinghoff, E., Johnson, K.C., and Koster, A. (2008). Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *The Journal of the American Medical Association*, 300(2), 182-188.

206. Stefan, N., Fritsche, A., Weikert, C., Boeing, H., Joost, H.G., and Häring, H.U. (2008). Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(10), 2762-2767.

207. Zhang, L.Y., Qu, X.N., Sun, Z.Y., and Zhang, Y. (2020). Effect of liraglutide therapy on serum fetuin A in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(5), 674-680.

208. Wang, Y., Koh, W.-P., Sim, X., Yuan, J.-M., and Pan, A. (2019). Multiple Biomarkers Improved Prediction for the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Singapore Chinese Men and Women. *Diabetes and Metabolism Journal*, 43.

209. Xu, Y., Xu, M., Bi, Y., Song, A., Huang, Y., and Liu, Y. (2011). Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*, 216(1), 180-186.

210. Singh, M., Sharma, P.K., Garg, V.K., Mondal, S.C., Singh, A.K., and Kumar, N. (2012). Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(12), 1703-1708.

211. İnternet: World Health Organization. Obesity and overweight. Web: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight adresinden 9 Nisan 2019'da alınmıştır.

212. Wright, S.M., and Aronne, L.J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Radiology*, 37(5), 730-732.

213. Martinez, J.A. (2000). Body-weight regulation: causes of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(3), 337-345.

214. Lu, J.Y., Huang, K.C., Chang, L.C., Huang, Y.S., Chi, Y.C., and Su, T.C. (2008). Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *Journal of Biomedical Science*, 15(5), 565-576.

215. Thakkinstian, A., Chailurkit, L., Warodomwichit, D., Ratanachaiwong, W., Yamwong, S., and Chanprasertyothin, S. (2014). Causal relationship between body mass index and fetuin-A level in the asian population: a bidirectional mendelian randomization study. *Clinical Endocrinology*, 81(2), 197-203.

216. Choi, K.M., Han, K.A., Ahn, H.J., Lee, S.Y., Hwang, S.Y., and Kim, B.H. (2013). The effects of caloric restriction on F etuin-A and cardiovascular risk factors in rats and humans: a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*, 79(3), 356-363.

217. Hwang, J.J., Thakkar, B., Chamberland, J.P., and Mantzoros, C.S. (2014). Circulating fetuin-A levels are not affected by short and long-term energy deprivation and/or by leptin administration. *Metabolism*, 63(6), 754-759.

218. Guo, V.Y., Cao, B., Cai, C., Cheng, K.K.Y., and Cheung, B.M.Y. (2018). Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*, 55(1), 87-98.

219. Mathews, S.T., Rakhade, S., Zhou, X., Parker, G.C., Coscina, D.V., and Grunberger, G. (2006). Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 350(2), 437-443.

220. Malin, S.K., Del Rincon, J.P., Huang, H., and Kirwan, J.P. (2014). Exercise-induced lowering of fetuin-A may increase hepatic insulin sensitivity. *Medicine and Science In Sports and Exercise*, 46(11), 2085.

221. Ren, G., Bowers, R.L., Kim, T., Araya-Ramirez, F., Mahurin, A.J., and Dean, D.M. (2019). Alterations of serum Ser312-phosphorylated fetuin-A from exercise-induced moderate body weight loss in individuals with obesity. *Obesity*, 28(3), 544-551.

222. Ren, G., Kim, T., Papizan, J.B., Okerberg, C.K., Kothari, V.M., and Zaid, H. (2019). Phosphorylation status of fetuin-A is critical for inhibition of insulin action and is correlated with obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 317(2), E250-E260.

223. Chattopadhyay, M., Mukherjee, S., Chatterjee, S.K., Chattopadhyay, D., Das, S., and Majumdar, S.S. (2018). Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A. *Cellular Signalling*, 42, 67-76.

224. Fisher, E., Stefan, N., Saar, K., Drogan, D., Schulze, M.B., and Fritsche, A. (2009). Association of AHSG gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 2(6), 607-613.

225. Ix, J.H., Wassel, C.L., Chertow, G.M., Koster, A., Johnson, K.C., and Tylavsky, F.A. (2009). Fetuin-A and change in body composition in older persons. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(11), 4492-4498.

226. Mathews, S.T., Singh, G.P., Ranalletta, M., Cintron, V.J., Qiang, X., and Goustin, A.S. (2002). Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*, 51(8), 2450-2458.

227. Zhang, L.Y., Liu, T., Teng, Y.Q., Yao, X.Y., Zhao, T.-T., and Lin, L.Y. (2018). Effect of a 12-week aerobic exercise training on serum fetuin-A and adipocytokine levels in type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 126(08), 487-492.

228. Babler, A., Schmitz, C., Büscher, A., Herrmann, M., Gremse, F., and Gorgels, T.G. (2019). Soft tissue calcification in mice is governed by fetuin-A, pyrophosphate and magnesium. *BioRxiv*, 577239.

229. Herrmann, M., Kinkeldey, A., and Jahnen-Dechent, W. (2012). Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 22(8), 197-201.

230. Babler, A., Schmitz, C., Buescher, A., Herrmann, M., Gremse, F., and Gorgels, T. (2020). Microvasculopathy and soft tissue calcification in mice are governed by fetuin-A, magnesium and pyrophosphate. *PloS One*, 15(2), e0228938.

231. Leopold, J.A. (2012). Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(4), 605-614.

232. Clemente, A., Traghella, I., Mazzone, A., Sbrana, S., and Vassalle, C. (2020). Vascular and valvular calcification biomarkers. Advances in Clinical Chemistry. *Elsevier*, 73-103.

233. Herrmann, M., Babler, A., Moshkova, I., Gremse, F., Kiessling, F., and Kusebauch, U. (2019). Microvasculopathy, Luminal Calcification and Premature Aging in Fetuin-A Deficient Mice. *BioRxiv*, 577098.

234. Herrmann, M., Babler, A., Moshkova, I., Gremse, F., Kiessling, F., Kusebauch, U., and Jahnen-Dechent, W. (2020). Lumenal calcification and microvasculopathy in fetuin-A-deficient mice lead to multiple organ morbidity. *PloS One*, *15*(2), e0228503.

235. Schinke, T., Amendt, C., Trindl, A., Pöschke, O., Müller-Esterl, W., and Jahnen-Dechent, W. (1996). The serum protein α2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells a possible role in mineralization and calcium homeOSTASIS. *Journal of Biological Chemistry*, 271(34), 20789-20796.

236. Heiss, A., DuChesne, A., Denecke, B., Grötzinger, J., Yamamoto, K., and Renné, T. (2003). Structural basis of calcification inhibition by α2-HS glycoprotein/fetuin-A formation of colloidal calciprotein particles. *Journal of Biological Chemistry*, 278(15), 13333-13341.

237. Kaden, J.J., Reinöhl, J.O., Blesch, B., Brueckmann, M., Haghi, D., and Borggrefe, M. (2007). Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *International Journal of Molecular Medicine*, 20(2), 193-197.

238. Eleftheriadou, I., Grigoropoulou, P., Kokkinos, A., Mourouzis, I., Perrea, D., and Katsilambros, N. (2017). Association of plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease and lower extremity arterial calcification in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(3), 599-604.

239. Muzasti, R.A., and Loesnihari, R. (2019). High Fetuin-A Level as a Protective Factor to Abdominal Aortic Calcification in Indonesian Regular Hemodialysis Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(5), 721.

240. Koca, N., Ersoy, A., Eryılmaz, S., Sensoy, B., Kırhan, E., and Kacan, S.B. (2017). Fetuin-a levels in kidney transplant recipients with cardiac valvular calcification. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(10), 1250-1256.

241. Mohammadi-Noori, E., Salehi, N., Mozafari, H., Komi, D.E.A., Saidi, M., and Bahrehmand, F. (2020). Association of AHSG gene polymorphisms with serum Fetuin-A levels in individuals with cardiovascular calcification in west of Iran. *Molecular Biology Reports*, 47(3), 1809-1820.

242. Wang, H., Zhang, M., Bianchi, M., Sherry, B., Sama, A., and Tracey, K.J. (1998). Fetuin (α2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophagedeactivating molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), 14429-14434.

243. Reynolds, J.L., Skepper, J.N., McNair, R., Kasama, T., Gupta, K., and Weissberg, P.L. (2005). Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(10), 2920-2930.

244. Demetriou, M., Binkert, C., Sukhu, B., Tenenbaum, H.C., and Dennis, J.W. (1996). Fetuin/α2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-β type II receptor mimic and cytokine antagonist. *Journal of Biological Chemistry*, 271(22), 12755-12761.

245. Ketteler, M., Westenfeld, R., Schlieper, G., and Brandenburg, V. (2005). Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clinical and Experimental Nephrology*, 9(4), 265-270.

246. Wang, A.Y.M., Woo, J., Lam, C.W.K., Wang, M., Chan, I.H.S., and Gao, P. (2005). Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(8), 1676-1685.

247. Mori, K., Ikari, Y., Jono, S., Emoto, M., Shioi, A., and Koyama, H. (2010). Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 21(5), 281-285.

248. Kirkpantur, A., Altun, B., Hazirolan, T., Akata, D., Arici, M., and Kirazli, S. (2009). Association Among Serum Fetuin-A Level, Coronary Artery Calcification, and Bone Mineral Densitometry in Maintenance Hemodialysis Patients. *Artificial Organs*, 33(10), 844-854.

249. Ix, J.H., Barrett-Connor, E., Wassel, C.L., Cummins, K., Bergstrom, J., and Daniels, L.B. (2011). Nov 29. The associations of fetuin-A with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(23), 2372-2379.

250. Bostom, A., Pasch, A., Madsen, T., Roberts, M.B., Franceschini, N., and Steubl, D. (2018). Serum calcification propensity and fetuin-a: biomarkers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *American Journal of Nephrology*, 48, 21-31.

251. Krajnc, M., Pečovnik Balon, B., and Krajnc, I. (2019). Non-traditional risk factors for coronary calcification and its progression in patients with type 2 diabetes: The impact of postprandial glycemia and fetuin-A. *Journal of International Medical Research*, 47(2), 846-858.

252. Lim, P., Collet, J.-P., Moutereau, S., Guigui, N., Mitchell-Heggs, L., and Loric, S. (2007). Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 53(10), 1835-1840.

253. Weikert, C., Stefan, N., Schulze, M.B., Pischon, T., Berger, K., and Joost, H.G. (2008). Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*, 118(24), 2555-2562.

254. Nie, Z. (1992). Fetuin: its enigmatic property of growth promotion. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 263(3), C551-C562.

255. Hetzel, M., Bachem, M., Anders, D., Trischler, G., and Faehling, M. (2005). Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung*, 183(4), 225-237.

256. Burrill, P.H., Bernardini, I., Kleinman, H.K., and Kretchmer, N. (1981). Effect of serum, fibronectin, and laminin on adhesion of rabbit intestinal epithelial cells in culture. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*, 16(4), 385-392.

257. Fisher, H.W., Puck, T.T., and Sato, G. (1958). Molecular growth requirements of single mammalian cells: The action of fetuin in promoting cell attachment to glass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 44(1), 4.

258. Kundranda, M.N., Henderson, M., Carter, K.J., Gorden, L., Binhazim, A., and Ray, S. (2005). The serum glycoprotein fetuin-A promotes Lewis lung carcinoma tumorigenesis via adhesive-dependent and adhesive-independent mechanisms. *Cancer Research*, 65(2), 499-506.

259. Watson, K., Koumangoye, R., Thompson, P., Sakwe, A.M., Patel, T., and Pratap, S. (2012). Fetuin-A triggers the secretion of a novel set of exosomes in detached tumor cells that mediate their adhesion and spreading. *FEBS Letters*, 586(19), 3458-3463.

260. Swallow, C.J., Partridge, E.A., Macmillan, J.C., Tajirian, T., DiGuglielmo, G.M., and Hay, K. (2004). α2HS-glycoprotein, an antagonist of transforming growth factor β in vivo, inhibits intestinal tumor progression. *Cancer Research*, 64(18), 6402-6409.

261. Guillory, B., Sakwe, A.M., Saria, M., Thompson, P., Adhiambo, C., Koumangoye, R. (2010). Lack of fetuin-A (α2-HS-glycoprotein) reduces mammary tumor incidence and prolongs tumor latency via the transforming growth factor-β signaling pathway in a mouse model of breast cancer. *The American Journal of Pathology*, 177(5), 2635-2644.

262. Kundranda, M.N., Ray, S., Saria, M., Friedman, D., Matrisian, L.M., and Lukyanov, P. (2004). Annexins expressed on the cell surface serve as receptors for adhesion to immobilized fetuin-A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1693(2), 111-123.

263. Nangami, G.N., Watson, K., Parker-Johnson, K., Okereke, K.O., Sakwe, A., and Thompson, P. (2013). Fetuin-A (α2HS-glycoprotein) is a serum chemo-attractant that also promotes invasion of tumor cells through Matrigel. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 438(4), 660-665.

264. Maxwell, F., McGlynn, L.M., Muir, H.C., Talwar, D., Benzeval, M., and Robertson, T. (2011). Telomere attrition and decreased fetuin-A levels indicate accelerated biological aging and are implicated in the pathogenesis of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 17(17), 5573-5581.

265. Carrero, J., Stenvinkel, P., Fellström, B., Qureshi, A., Lamb, K., and Heimbürger, O. (2008). Telomere attrition is associated with inflammation, low fetuin-A levels and high mortality in prevalent haemodialysis patients. *Journal of Internal Medicine*, 263(3), 302-312.

266. Watson, K., Koumangoye, R., Thompson, P., Sakwe, A.M., Patel, T., and Pratap, S. (2012). Fetuin-A triggers the secretion of a novel set of exosomes in detached tumor cells that mediate their adhesion and spreading. *Febs Letters*, 586(19), 3458-3463.

267. Al-Regaiey, K. (2016). The effects of calorie restriction on aging: A brief review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(11), 2468-2473.

268. Nikhra, V. (2018). Cardiovascular disease, obesity, MetS, T2DM and aging, and benefits of calorie restriction and calorie restriction mimetics. *Cardiology Today*, *22*(5), 158-67.

269. Ma, Z., Parris, A.B., Howard, E.W., Shi, Y., Yang, S., and Jiang, Y. (2018). Caloric restriction inhibits mammary tumorigenesis in MMTV-ErbB2 transgenic mice through the suppression of ER and ErbB2 pathways and inhibition of epithelial cell stemness in premalignant mammary tissues. *Carcinogenesis*, 39(10), 1264-1273.

270. Samocha-Bonet, D., Tam, C.S., Campbell, L.V., and Heilbronn, L.K. (2014). Raised circulating fetuin-a after 28-day overfeeding in healthy humans. *Diabetes Care*, 37(1), e15-e16.

271. Mahan, L.K., and Raymond, J.L. (2016). *Krause's food and the nutrition care process-e-book.* (Nineteenth Edition). Elsevier Health Sciences. 1-1136

272. Icer, M.A., Gezmen-Karadag, M., and Sozen, S. (2018). Can urine osteopontin levels, which may be correlated with nutrition intake and body composition, be used as a new biomarker in the diagnosis of nephrolithiasis? *Clinical Biochemistry*, 60, 38-43.

273. Blumenthal, J. B., Gitterman, A., Ryan, A. S., and Prior, S. J. (2017). Effects of exercise training and weight loss on plasma Fetuin-a levels and insulin sensitivity in overweight older men. *Journal of Diabetes Research*, *1492581*.

274. Roshanzamir, F., Miraghajani, M., Mansourian, M., Ghiasvand, R., and Safavi, S.M. (2017). Association between Healthy Eating Index-2010 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes: a Case-Control Study. *Clinical Nutrition Research*, 6(4), 296-305.

275. Haukeland, J.W., Dahl, T.B., Yndestad, A., Gladhaug, I.P., Løberg, E.M., and Haaland, T. (2012). Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *European Journal of Endocrinology*, 166(3), 503-510.

276. Pereira, M.A., Jacobs Jr, D.R., Van Horn, L., Slattery, M.L., Kartashov, A.I., and Ludwig, D.S. (2002). Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *The Journal of the American Medical Association*, 287(16), 2081-2089.

277. Baliunas, D.O., Taylor, B.J., Irving, H., Roerecke, M., Patra, J., and Mohapatra, S. (2009). Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 32(11), 2123-2132.

278. Liangpunsakul, S., and Chalasani, N. (2012). What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *The American Journal of Gastroenterology*, 107(7), 976.

279. Joosten, M.M., Schrieks, I.C., and Hendriks, H.F. (2014). Effect of moderate alcohol consumption on fetuin-A levels in men and women: post-hoc analyses of three open-label randomized crossover trials. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 6(1), 24.

280. Ghaffari, A., Rafraf, M., Navekar, R., Sepehri, B., Asghari-Jafarabadi, M., and Ghavami, S.M. (2017). Effects of Turmeric on Homocysteine and Fetuin-A in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(4).

281. Mukhuty, A., Fouzder, C., Mukherjee, S., Malick, C., Mukhopadhyay, S., and Bhattacharya, S. (2017). Palmitate induced Fetuin-A secretion from pancreatic β-cells adversely affects its function and elicits inflammation. *Biochemical and biophysical research communications*, 491(4), 1118-1124.

282. Pal, D., Dasgupta, S., Kundu, R., Maitra, S., Das, G., and Mukhopadhyay, S. (2012). Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nature Medicine*, 18(8), 2851.

283. Dasgupta, S., Bhattacharya, S., Biswas, A., Majumdar, S.S., Mukhopadhyay, S., and Ray, S. (2010). NF-κB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochemical Journal*, 429(3), 451-462.

284. Lee, S., Norheim, F., Gulseth, H.L., Langleite, T.M., Kolnes, K.J., and Tangen, D.S. (2017). Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiological Reports*, 5(5).

285. Okamoto, T., Tsutaya, C., Hatakeyama, S., Konishi, S., Okita, K., and Tanaka, Y. (2018). Low serum butyrylcholinesterase is independently related to low fetuin-A in patients on hemodialysis: a cross-sectional study. *International Urology and Nephrology*, 50(9), 1713-1720.

286. Dadash Nejad, F., Gholami, M., and Soheili, S. (2020). The effect of eight-week combined exercise training (resistance-endurance) and Omega-3 ingestion on the levels of fetuin-A and metabolic profile in obese elderly women. *Daneshvar Medicine: Basic and Clinical Research Journal*, 27(4), 35-44.

287. Andersen, G., Burgdorf, K.S., Sparsø, T., Borch-Johnsen, K., Jørgensen, T., and Hansen, T. (2008). Ahsg tagsnps associate with type 2 diabetes and dyslipidemia: Studies of metabolic traits in 7,683 danish whites. *Diabetes, 57*(5), 1427-1432.

288. Vogt, A., Kassner, U., Hostalek, U., and Steinhagen-Thiessen, E. (2007). Correction of low HDL cholesterol to reduce cardiovascular risk: practical considerations relating to the therapeutic use of prolonged-release nicotinic acid (Niaspan®). *International Journal of Clinical Practice*, 61(11), 1914-1921.

289. Grundy, S.M., Vega, G.L., McGovern, M.E., Tulloch, B.R., Kendall, D.M., and Fitz-Patrick, D. (2002). Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Archives of Internal Medicine*, 162(14), 1568-1576.

290. Ammon, H.P., and Wahl, M.A. (1991). Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Medica*, 57(01), 1-7.

291. Jacob, A., Wu, R., Zhou, M., and Wang, P. (2007). Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR-γ activation. *PPAR Research*, 089369.

292. Manjunatha, H., and Srinivasan, K. (2007). Hypolipidemic and antioxidant effects of curcumin and capsaicin in high-fat-fed rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 85(6), 588-596.

293. Jang, E.M., Choi, M.S., Jung, U.J., Kim, M.J., Kim, H.J., and Jeon, S.M. (2008). Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat–fed hamsters. *Metabolism*, 57(11), 1576-1583.

294. Seyithanoğlu, M., Öner-İyidoğan, Y., Doğru-Abbasoğlu, S., Tanrıkulu-Küçük, S., Koçak, H., and Beyhan-Özdaş, Ş. (2016). The effect of dietary curcumin and capsaicin on hepatic fetuin-A expression and fat accumulation in rats fed on a high-fat diet. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 122(2), 94-102.

295. Ochi, A., Mori, K., Emoto, M., Nakatani, S., Morioka, T., and Motoyama, K. (2014). Direct inhibitory effects of pioglitazone on hepatic fetuin-A expression. *PLoS One*, 9(2), e88704.

296. Tang, Y., and Chen, A. (2010). Curcumin protects hepatic stellate cells against leptin-induced activation in vitro by accumulating intracellular lipids. *Endocrinology*, 151(9), 4168-4177.

297. Dalamaga, M., Karmaniolas, K., Chamberland, J., Nikolaidou, A., Lekka, A., and Dionyssiou-Asteriou, A. (2013). Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome. *Metabolism*, 62(12), 1830-1839.

298. Kawano, J., and Arora, R. (2009). The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*, 4(1), 44-49.

299. Fruhbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F.J., and Burrell, M.A. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 280(6), E827-E847.

300. Trayhurn, P. (2005). Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 184(4), 285-293.

301. Fang, H., and Judd, R.L. (2011). Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1031-1063.

302. Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., and Lodish, H.F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746-26749.

303. Choi, H.M., Doss, H.M., and Kim, K.S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1219.

304. Guerre-Millo, M. (2002). Adipose tissue hormones. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25(10), 855-861.

305. Achari, A.E., and Jain, S.K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1321.

306. Oh, D.K., Ciaraldi, T., and Henry, R.R. (2007). Adiponectin in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(3), 282-289.

307. Nguyen, T.M.D. (2020). Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *International Journal of Preventive Medicine*, 11.

308. Di Zazzo, E., Polito, R., Bartollino, S., Nigro, E., Porcile, C., and Bianco, A. (2019). Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 839.

309. Mao, X., Kikani, C.K., Riojas, R.A., Langlais, P., Wang, L., and Ramos, F.J. (2006). APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nature Cell Biology*, 8(5), 516-523.

310. Katira, A., Tan, P.H. (2016). Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer Biology and Medicine*, 13(1), 101.

311. Soydinc, S., Davutoglu, V., and Sari, I. (2007). High serum levels of adiponectin improve coronary collateral development in patients with coronary artery disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 211(4), 347-352.

312. Puchałowicz, K., Kłoda, K., Dziedziejko, V., Rać, M., Wojtarowicz, A., and Chlubek, D. (2021). Association of Adiponectin, Leptin and Resistin Plasma Concentrations with Echocardiographic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Diagnostics*, 11(10), 1774.

313. Hui, X., Lam, K.S., Vanhoutte, P.M., and Xu, A. (2012). Adiponectin and cardiovascular health: an update. *British Journal of Pharmacology*, 165(3), 574-590.

314. Iacobellis, G., Pistilli, D., Gucciardo, M., Leonetti, F., Miraldi, F., and Brancaccio, G. (2005). Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*, 29(6), 251-255.

315. Souza, R., Alves, C., De Oliveira, C., Reis, A., and Carvalho, A. (2017). Circulating levels of adiponectin and extent of coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51.

316. Yang, L., Li, B., Zhao, Y., and Zhang, Z. (2019). Prognostic value of adiponectin level in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 1-10.

317. Wu, Q., Chen, Y., Chen, S., Wu, X., and Nong, W. (2020). Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(2), 1095-1102.

318. Al-Fuqaha'a, N.A. (2020). Research article association of adiponectin levels with coronary artery disease in obese patients. *Humanitarian and Natural Sciences Journal*, 528-536.

319. Shams, M., Rasekhi, K.A., Ostovan, M.A., and Ranjbar, O.G. (2012). The relationship between serum adiponectin levels with the presence and severity of coronary artery disease. *Archives of Iranian Medicine, 15*(10), 611-616.

320. Yañez-Rivera, T.G., Baños-Gonzalez, M.A., Ble-Castillo, J.L., Torres-Hernandez, M.E., Torres-Lopez, J.E., and Borrayo-Sanchez, G. (2014). Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovascular Ultrasound*, 12(1), 1-6.

321. Li, Q., Lu, Y., Sun, L., Yan, J., Yan, X., and Fang, L. (2012). Plasma adiponectin levels in relation to prognosis in patients with angiographic coronary artery disease. *Metabolism*, 61(12), 1803-1808.

322. Polak, J., Kovacova, Z., Jacek, M., Klimcakova, E., Kovacikova, M., and Vitkova, M. (2007). An increase in plasma adiponectin multimeric complexes follows hypocaloric diet-induced weight loss in obese and overweight pre-menopausal women. *Clinical Science*, 112(11), 557-565.

323. Chan, D., Watts, G., Ng, T., Yamashita, S., and Barrett, P. (2008). Effect of weight loss on markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome. *European journal of clinical investigation*, 38(10), 743-751.

324. Gnanou, J.V., Caszo, B.A., Khalil, K.M., Abdullah, S.L., Knight, V.F., and Bidin, M.Z. (2015). Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis and adiponectin levels in healthy adult males. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 14(1), 1-6.

325. Wan, R., Ahmet, I., Brown, M., Cheng, A., Kamimura, N., and Talan, M. (2010). Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(5), 413-417.

326. Ajabnoor, G.M., Bahijri, S., Borai, A., Abdulkhaliq, A.A., Al-Aama, J.Y., and Chrousos, G.P. (2014). Health impact of fasting in Saudi Arabia during Ramadan: association with disturbed circadian rhythm and metabolic and sleeping patterns. *PloS One*, 9(5), e96500.

327. Banu, M., Aytekin, O., Berrin, E., Damla Coksert, K., and Arzu, A. (2012). Effect of intended fasting on serum leptin, adiponectin and ghrelin levels. *Pakistan Journal of Medical Sciences, 28*(5), 909-912.

328. Lovrenčić, M. V., Gerić, M., Košuta, I., Dragičević, M., Garaj-Vrhovac, V., and Gajski, G. (2020). Sex-specific effects of vegetarian diet on adiponectin levels and insulin sensitivity in healthy non-obese individuals. *Nutrition, 79*, 110862.

329. Yannakoulia, M., Yiannakouris, N., Melistas, L., Kontogianni, M.D., Malagaris, I., and Mantzoros, C.S. (2008). A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women. *Metabolism*, 57(6), 824-830.

330. Zemel, M.B., and Sun, X. (2008). Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *The Journal of Nutrition*, 138(6), 1047-1052.

331. Wennersberg, M.H., Smedman, A., Turpeinen, A.M., Retterstøl, K., Tengblad, S., and Lipre, E. (2009). Dairy products and metabolic effects in overweight men and women: results from a 6-mo intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 960-968.

332. Niu, K., Kobayashi, Y., Guan, L., Monma, H., Guo, H., and Cui, Y. (2013). Low-fat dairy, but not whole-/high-fat dairy, consumption is related with higher serum adiponectin levels in apparently healthy adults. *European Journal of Nutrition*, 52(2), 771-778.

333. Haghighatdoost, F., Nobakht M. Gh, B.F., and Hariri, M. (2017). Effect of green tea on plasma adiponectin levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(7), 541-548.

334. Hsu, C. H., Tsai, T. H., Kao, Y. H., Hwang, K. C., Tseng, T. Y., and Chou, P. (2008). Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 27(3), 363-370.

335. Hua, C., Liao, Y., Lin, S., Tsai, T., Huang, C., and Chou, P. (2011). Does supplementation with green tea extract improve insulin resistance in obese type 2 diabetics? A randomized, double-blind, and placebocontrolled clinical trial. *Alternative Medicine Review*, 16(2), 157-163.

336. Chen, I.J., Liu, C.Y., Chiu, J.P., and Hsu, C.H. (2016). Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 35(3), 592-599.

337. Gómez-Arbeláez, D., Lahera, V., Oubiña, P., Valero-Muñoz, M., De las Heras, N., and Rodríguez, Y. (2013). Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators of Inflammation*, 2013.

338. Shahidi, F., and Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*, 9, 345-381.

339. Sneddon, A.A., Tsofliou, F., Fyfe, C.L., Matheson, I., Jackson, D.M., and Horgan, G. (2008). Effect of a conjugated linoleic acid and ω-3 fatty acid mixture on body composition and adiponectin. *Obesity*, 16(5), 1019-1024.

340. Rasmussen, J.G., Christensen, J.H., and Schmidt, E.B. (2009). Adiponectin and marine n− 3 fatty acids in patients referred for coronary angiography. *International Journal of Cardiology*, 135(2), 248-250.

341. Gammelmark, A., Madsen, T., Varming, K., Lundbye-Christensen, S., and Schmidt, E.B. (2012). Low-dose fish oil supplementation increases serum adiponectin without affecting inflammatory markers in overweight subjects. *Nutrition Research*, 32(1), 15-23.

342. Guebre-Egziabher, F., Rabasa-Lhoret, R., Bonnet, F., Bastard, J., Desage, M., and Skilton, M. (2008). Nutritional intervention to reduce the n− 6/n− 3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(11), 1287-1293.

343. Barbosa, M.M.d.A.L., de Melo, A.L.T.R., and Damasceno, N.R.T. (2017). The benefits of ω-3 supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation: a randomized clinical trial. *Nutrition*, 34, 7-13.

344. Mahan, L.K., and Raymond, J.L. *Krause besin ve beslenme bakım süreci* (çev. Akbulut, G). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. (Eserin orjinali 2016'da yayımlandı), 646-648.

345. Şahin, H. (2021). Kalp damar hastalıkları, inme ve tıbbi beslenme tedavisi. İçinde S.M. Mercanligil, H. Şahin, G. Akbulut, H. Yıldıran (Edt.), *Yetişkin hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi,* 127-194.

346. Bach-Faig, A., Berry, E.M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., and Dernini, S. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2274-2284.

347. D'Alessandro, A., and De Pergola, G. (2014). Mediterranean diet pyramid: a proposal for Italian people. *Nutrients*, 6(10), 4302-4316.

348. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2006). Your guide to lowering your blood pressure with DASH. DASH eating plan. *DASH eating plan*. NIH Publication No. 06-4082. Maryland, 3-55.

349. İnternet: American Heart Association. Added Sugars. Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/sugar/added-sugars adresinden 10 Mart 2022'de alınmıştır.

350. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. (2015). *Türkiye'ye özgü besin ve beslenme rehberi.* (Yenilenmiş 1. Baskı), Ankara: Merdiven Reklam Tanıtım, 11-91.

351. Lohman, T.G., Roche, A.F., and Martorell, R. (1988). *Anthropometric standardization reference manual.* Canada: Human Kinetics Books, 3-8.

352. Worl Health Organization. (2011). *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation,* Geneva, 8-11 December 2008, 1-33.

353. Hsieh, S.D., and Muto, T. (2006). Metabolic syndrome in Japanese men and women with special reference to the anthropometric criteria for the assessment of obesity: Proposal to use the waist-to-height ratio. *Preventive Medicine*, 42(2), 135-139.

354. Ashwell, M., and Hsieh, S.D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56(5), 303-307.

355. Zen, V., Fuchs, F.D., Wainstein, M.V., Gonçalves, S.C., Biavatti, K., and Riedner, C.E. (2012). Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 2(4), 323.

356. Torres Medeiros, L., Caldas Sales, A.E., da Silva e Sousa, F.I., Vieira Moreira, T.M., Vital Batista, A.C., and Marques Braga, R.A. (2021). Use of neck circumference as a predictor of cardiovascular risk in chronic kidney patients undergoing haemodialysis who are candidates for transplantation. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 34(4), 758-767.

357. Rakıcıoğlu, N., Acar Tek, N., Ayaz, A., ve Pekcan, G. (2014). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1-132.

358. Merdol, T. K. (2020). Standart yemek tarifleri (Sekizinci Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 1-188.

359. İnternet: Nutrient Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI). Web: https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/Dietary_Reference_Intakes.aspx adresinden 13 Ocak 2022'de alınmıştır.

360. İnternet: FoodData Central - USDA. Web: https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/ adresinden 30 Aralık 2021'de alınmıştır.

361. Daskapan, A., Höfer, S., Oldridge, N., Alkan, N., Muderrisoglu, H., and Tuzun, E.H. (2008). The validity and reliability of the Turkish version of the MacNew Heart Disease Questionnaire in patients with angina. *Journal of Evaluation In Clinical Practice*, 14(2), 209-213.

362. Leal, A., Paiva, C., Höfer, S., Amado, J., Gomes, L., and Oldridge, N. (2005). Evaluative and discriminative properties of the Portuguese MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life questionnaire. *Quality of Life Research*, 14(10), 2335-2341.

363. Duğan, Ö., ve Bektaş, H. (2021). Koroner Arter Hastalarında Kardiyak Sağlık Profili Ölçeği'nin Türkçeye uyarlama çalışması. *Türkiye Klinikleri Hemsirelik Bilimleri*, 13(2).

364. Thompson, D., Jenkinson, C., Roebuck, A., Lewin, R., Boyle, R., and Chandola, T. (2002). Development and validation of a short measure of health status for individuals with acute myocardial infarction: The myocardial infarction dimensional assessment scale (MIDAS). *Quality of Life Research*, 11(6), 535-543.

365. Höfer, S., Lim, L., Guyatt, G., and Oldridge, N. (2004). The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: A summary. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(1), 1-8.

366. Gensini, G.G. (1983). A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 51, 606.

367. Giachelli, C.M. (2004). Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Seminars in Nephrology*, 401-402.

368. Bilge, U., Gültekin, G., Bilgin, M., ve Ünlüoğlu, İ. (2015). Homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) değerleri ile glomerüler filtrasyon hızları arasındaki ilişki: Retrospektif bir çalışma. *Ankara Medical Journal*, 15(4).

369. Saglam, M., Arikan, H., Savci, S., Inal-Ince, D., Bosnak-Guclu, M., Karabulut, E., and Tokgozoglu, L. (2010). International Physical Activity Questionnaire: Reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and motor skills*, 111 (1), 278-284.

370. Committee, I.R. (2005). Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)–short and long forms. *Retrieved September*, 17, 2008.

371. Manfredini, R., De Giorgi, A., Tiseo, R., Boari, B., Cappadona, R., and Salmi, R. (2017). Marital status, cardiovascular diseases, and cardiovascular risk factors: A review of the evidence. *Journal of Women's Health*, 26(6), 624-632.

372. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2019). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA-2019). (Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1132), Ankara: Sağlık Bakanlığı, 1-439.

373. Higgins, C., Lavin, T., and Metcalfe, O. (2008). *Health impacts of education a review*. Dublin: Institute of Public Health in Ireland (IPH).

374. Worl Health Organization. (2019). *Global status report on alcohol and health 2018*: World Health Organization, 2-21.

375. Larsson, S.C., Burgess, S., Mason, A.M., and Michaëlsson, K. (2020). Alcohol consumption and cardiovascular disease: A mendelian randomization study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 13(3), e002814.

376. Ünal, B., Ergör, G., Horasan, G., Kalaça, S., ve Sözmen, K. (2013). *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması.* Ankara: Sağlık Bakanlığı, 23-287.

377. Johnston-Cox, H., and Mather, P.J. (2018). Cardiovascular Disease and Alcohol Consumption. *The American Journal of the Medical Sciences*, 355(5), 409-410.

378. Dimitriadis, K., Tsioufis, C., Mazaraki, A., Liatakis, I., Koutra, E., and Kordalis, A. (2016). Waist circumference compared with other obesity parameters as determinants of coronary artery disease in essential hypertension: a 6-year follow-up study. *Hypertension Research*, 39(6), 475-479.

379. Lloyd-Jones, D.M., Nam, B.-H., D'Agostino Sr, R.B., Levy, D., Murabito, J.M., and Wang, T.J. (2004). Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: A prospective study of parents and offspring. The Journal of the American Medical Association, 291(18), 2204-2211.

380. Harpaz, D., Behar, S., Rozenman, Y., Boyko, V., and Gottlieb, S. (2004). Family history of coronary artery disease and prognosis after first acute myocardial infarction in a national survey. *Cardiology*, 102(3), 140-146.

381. Ceylan, Y., Kaya, Y., and Tuncer, M. (2011). Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri. *Van Tıp Dergisi*, 18(3), 147-154.

382. Göçer, K., Aykan, A.Ç., Kılınç, M., and Göçer, N.S. (2020). Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 80(4), 277-281.

383. Zheng, J., Huang, M., Huang, Q., Chen, Q., and Chen, Z. (2021). The relationship between fetuin-A and coronary atherosclerotic heart disease (CHD) and CHD-related risk factors: A retrospective study. *Medicine*, 100(43).

384. Mattson, M.P. (2005). Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annual Review of Nutrition*, 25, 237-260.

385. Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A., and Moro, T. (2019). The influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting. *Nutrients*, 11(4), 719.

386. Titan, S.M., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., Oakes, S., and Day, N. (2001). Frequency of eating and concentrations of serum cholesterol in the Norfolk population of the European prospective investigation into cancer (EPIC-Norfolk): cross sectional study. *British Medical Journal*, 323(7324), 1286.

387. Murphy, M., Chapman, C., Lovegrove, J.A., Isherwood, S., Morgan, L., and Wright, J. (1996). Meal frequency; does it determine postprandial lipaemia? *European Journal of Clinical Nutrition*, 50(8), 491-497.

388. Chen, H., Zhang, B., Ge, Y., Shi, H., Song, S., and Xue, W. (2020). Association between skipping breakfast and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: A meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 39(10), 2982-2988.

389. He, F.J., and MacGregor, G.A. (2018). Role of salt intake in prevention of cardiovascular disease: controversies and challenges. *Nature Reviews Cardiology*, 15(6), 371-377.

390. Aaron, K.J., and Sanders, P.W. (2013). Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clinic Proceedings*, 987-995.

391. İnternet: World Health Organization, 2021. Salt intake. Web: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3082 adresinden 17 Aralık 2021'de alınmıştır.

392. Wang, Y.J., Yeh, T.L., Shih, M.C., Tu, Y.K., and Chien, K.L. (2020). Dietary sodium intake and risk of cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrients*, 12(10), 2934.

393. Chen, L., He, F.J., Dong, Y., Huang, Y., Harshfield, G.A., and Zhu, H. (2019). Sodium reduction, metabolomic profiling, and cardiovascular disease risk in untreated black hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*, 74(1), 194-200.

394. Watso, J.C., and Farquhar, W.B. (2019). Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients*, 11(8), 1866.

395. Gianfredi, V., Bragazzi, N.L., Nucci, D., Villarini, M., and Moretti, M. (2017). Cardiovascular diseases and hard drinking waters: implications from a systematic review with meta-analysis of case-control studies. *Journal of Water and Health*, 15(1), 31-40.

396. Larsson, S.C., Bäck, M., Rees, J.M., Mason, A.M., and Burgess, S. (2020). Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study. *European Heart Journal*, 41(2), 221-226.

397. Lyall, D.M., Celis-Morales, C., Ward, J., Iliodromiti, S., Anderson, J.J., and Gill, J.M. (2017). Association of body mass index with cardiometabolic disease in the UK Biobank: a Mendelian randomization study. *The Journal of the American Medical Association Cardiology*, 2(8), 882-889.

398. Martinsson, A., Östling, G., Persson, M., Sundquist, K., Andersson, C., and Melander, O. (2014). Carotid plaque, intima-media thickness, and incident aortic stenosis: a prospective cohort study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(10), 2343-2348.

399. Singh, R., Prakash, M., Dubey, R., Roy, K., Kotwal, A., and Mahen, A. (2013). Body composition parameters as correlates of coronary artery disease. *The Indian Journal of Medical Research*, 138(6), 1016.

400. Satman, I., ve TURDEP-II Çalışma Grubu. (2011). *TURDEP-II sonuçları*. Ankara: Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği, 1-22.

401. Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., and Ouchi, N. (2003). Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(1), 85-89.

402. Cameron, A.J., and Zimmet, P.Z. (2008). Expanding evidence for the multiple dangers of epidemic abdominal obesity. *American Heart Association*, 1624-1626.

403. Haslam, D.W., and James, W.P.T. (2005). Obesity. *The Lancet*, 366(9492), 1197-1209.

404. Yalcin, G., Ozsoy, E., and Karabag, T. (2020). The relationship of body composition indices with the significance, extension and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(12), 2279-2285.

405. Alshamiri, M.Q., Habbab, M.A., Al-Qahtani, S.S., Alghalayini, K.A., Al-Qattan, O.M., and El-Shaer, F. (2020). Waist-to-Height Ratio (WHtR) in predicting coronary artery disease compared to body mass index and waist circumference in a single center from Saudi Arabia. *Cardiology Research and Practice*, 2020.

406. Arjmand, G., Shidfar, F., Molavi Nojoomi, M., and Amirfarhangi, A. (2015). Anthropometric indices and their relationship with coronary artery diseases. *Health Scope*, 4(3).

407. Folsom, A.R., Kushi, L.H., Anderson, K.E., Mink, P.J., Olson, J.E., and Hong, C.P. (2000). Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Archives of Internal Medicine*, 160(14), 2117-2128.

408. Fontela, P.C., Winkelmann, E.R., and Viecili, P.R.N. (2017). Study of conicity index, body mass index and waist circumference as predictors of coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 36(5), 357-364.

409. Ben-Noun, L., Sohar, E., and Laor, A. (2001). Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research*, 9(8), 470-477.

410. Koppad, A.K., Kaulgud, R.S., and Arun, B. (2017). A study of correlation of neck circumference with Framingham risk score as a predictor of coronary artery disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(9), 17-20.

411. Yang, G.R., Dye, T.D., Zand, M.S., Fogg, T.T., Yuan, S.Y., and Yang, J.K. (2019). Association between neck circumference and coronary heart disease: A meta-analysis. *Asian/Pacific Island Nursing Journal*, 4(1), 34.

412. Zhu, S., Wang, Z., Shen, W., Heymsfield, S.B., and Heshka, S. (2003). Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(2), 228-235.

413. Chuang, H.H., Li, W.C., Sheu, B.F., Liao, S.C., Chen, J.Y., and Chang, K.C. (2012). Correlation between body composition and risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Biofactors*, 38(4), 284-291.

414. Tseng, C.H. (2003). Body composition as a risk factor for coronary artery disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circulation Journal*, 67(6), 479-484.

415. Albracht-Schulte, K., Kalupahana, N.S., Ramalingam, L., Wang, S., Rahman, S.M., and Robert-McComb, J. (2018). Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *The Journal of nutritional Biochemistry*, 58, 1-16.

416. Kalupahana, N.S., Claycombe, K., Newman, S.J., Stewart, T., Siriwardhana, N., and Matthan, N. (2010). Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation. *The Journal of Nutrition*, 140(11), 1915-1922.

417. Huerta, A.E., Navas-Carretero, S., Prieto-Hontoria, P.L., Martínez, J.A., Moreno- and Aliaga, M.J. (2015). Effects of α-lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity*, 23(2), 313-321.

418. Razny, U., Kiec-Wilk, B., Polus, A., Goralska, J., Malczewska-Malec, M., and Wnek, D. (2015). Effect of caloric restriction with or without n-3 polyunsaturated fatty acids on insulin sensitivity in obese subjects: a randomized placebo controlled trial. *BBA Clinical*, 4, 7-13.

419. Kunešová, M., Braunerova, R., Hlavatý, P., Tvrzicka, E., Staňková, B., and Škrha, J. (2006). The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiological Research*, 55(1).

420. Munro, I.A., and Garg, M.L. (2013). Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults. *Obesity Research and Clinical Practice*, 7(3), e173-e181.

421. Dangardt, F., Osika, W., Chen, Y., Nilsson, U., Gan, L.-M., and Gronowitz, E. (2010). Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis*, 212(2), 580-585.

422. Musazadeh, V., Dehghan, P., and Khoshbaten, M. (2021). Efficacy of omega-3-rich Camelina sativa on the metabolic and clinical markers in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*.

423. Kang, J.Y., Park, I.K., Lee, J.Y., Sung, S.H., Chang, Y.K., and Park, Y.K. (2012). Use of serum homocysteine to predict cardiovascular disease in Korean men with or without metabolic syndrome. *Journal of Korean Medical Science*, 27(5), 500-505.

424. Delgado, G.E., März, W., Lorkowski, S., von Schacky, C., and Kleber, M.E. (2017). Omega-6 fatty acids: opposing associations with risk-the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Journal of Clinical Lipidology*, 11(4), 1082-1090. e1014.

425. Lee, C.-H., Chan, R.S., Wan, H.Y., Woo, Y.C., Cheung, C.Y., and Fong, C.H. (2018). Dietary intake of anti-oxidant vitamins A, C, and E Is inversely associated with adverse cardiovascular outcomes in Chinese-A 22-years population-based prospective study. *Nutrients*, 10(11), 1664.

426. Fung, T.T., van Dam, R.M., Hankinson, S.E., Stampfer, M., Willett, W.C., and Hu, F.B. (2010). Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Annals of Internal Medicine*, 153(5), 289-298.

427. Kaczmarczyk, M.M., Miller, M.J., and Freund, G.G. (2012). The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism*, 61(8), 1058-1066.

428. Wu, Y., Qian, Y., Pan, Y., Li, P., Yang, J., and Ye, X. (2015). Association between dietary fiber intake and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 34(4), 603-611.

429. Mahalle, N., Kulkarni, M., Naik, S., and Garg, M. (2014). Association of dietary factors with insulin resistance and inflammatory markers in subjects with diabetes mellitus and coronary artery disease in Indian population. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(4), 536-541.

430. Parikh, S., Pollock, N.K., Bhagatwala, J., Guo, D.H., Gutin, B., and Zhu, H. (2012). Adolescent fiber consumption is associated with visceral fat and inflammatory markers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(8), E1451-E1457.

431. Aleixandre, A., and Miguel, M. (2016). Dietary fiber and blood pressure control. *Food and Function*, 7(4), 1864-1871.

432. İnternet: (AHA), A.H.A. Protein and Heart Health Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/protein-and-heart-health adresinden 6 Ocak 2021'de alınmıştır.

433. Eilat-Adar, S., Sinai, T., Yosefy, C., and Henkin, Y. (2013). Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*, 5(9), 3646-3683.

434. Mikkelsen, P.B., Toubro, S., and Astrup, A. (2000). Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1135-1141.

435. Sluijs, I., Beulens, J.W., Spijkerman, A.M., Grobbee, D.E., and Van der Schouw, Y.T. (2010). Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care*, 33(1), 43-48.

436. Tharrey, M., Mariotti, F., Mashchak, A., Barbillon, P., Delattre, M., and Fraser, G.E. (2018). Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *International Journal of Epidemiology*, 47(5), 1603-1612.

437. Elliott, P., Stamler, J., Dyer, A.R., Appel, L., Dennis, B., and Kesteloot, H. (2006). Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Archives of Internal Medicine*, 166(1), 79-87.

438. İnternet: American Heart Association. New federal guidelines may lift dietary cholesterol limits. Web: https://www.heart.org/en/news/2018/05/01/new-federal-guidelines-may-lift-dietary-cholesterol-limits adresinden 13 Ocak 2022'de alınmıştır.

439. DiNicolantonio, J.J., Lucan, S.C., and O'Keefe, J.H. (2016). The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 58(5), 464-472.

440. Guasch-Ferré, M., Babio, N., Martínez-González, M. A., Corella, D., Ros, E., Martín-Peláez, S., and Salas-Salvadó, J. (2015). Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(6), 1563-1573.

441. Natto, Z.S., Yaghmoor, W., Alshaeri, H.K., and Van Dyke, T.E. (2019). Omega-3 fatty acids effects on inflammatory biomarkers and lipid profiles among diabetic and cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 9(1), 1-10.

442. Barry, A.R., and Dixon, D.L. (2021). Omega-3 fatty acids for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*.

443. Bucher, H.C., Hengstler, P., Schindler, C., and Meier, G. (2002). N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 112(4), 298-304.

444. Rhee, J.J., Kim, E., Buring, J.E., and Kurth, T. (2017). Fish consumption, omega-3 fatty acids, and risk of cardiovascular disease. *American Journal of Preventive Medicine*, 52(1), 10-19.

445. İnternet: American Heart Association. Eating fish twice a week reduces heart stroke risk. Web: https://www.heart.org/en/news/2018/05/25/eating-fish-twice-a-week-reduces-heart-stroke-risk adresinden 5 Mart 2022'de alınmıştır.

446. Simopoulos, A., Leaf, A., and Salem Jr, N. (2000). Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 63(3), 119-121.

447. Griffin, M.D., Sanders, T.A., Davies, I.G., Morgan, L.M., Millward, D.J., and Lewis, F. (2006). Effects of altering the ratio of dietary n− 6 to n− 3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45–70 y: the OPTILIP Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(6), 1290-1298.

448. Harris, W.S. (2018). The Omega-6: Omega-3 ratio: A critical appraisal and possible successor. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 132, 34-40.

449. Alshatwi, A.A., and Subash-Babu, P. (2018). Effects of increasing ratios of dietary omega-6/omega-3 fatty acids on human monocyte immunomodulation linked with atherosclerosis. *Journal of Functional Foods*, 41, 258-267.

450. Simopoulos, A.P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128.

451. Simopoulos, A. P. (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, *233*(6), 674-688.

452. Chang, N., Kim, J.-M., Kim, H., and Cho, Y.W. (2007). Plasma total homocysteine and macrovascular complications are associated with food and nutrient intake in patients with Type II diabetes mellitus. *Nutrition Research and Practice*, 1(2), 79-83.

453. Bhupathiraju, S.N., and Tucker, K.L. (2011). Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clinica Chimica Acta*, 412(17-18), 1493-1514.

454. DiNicolantonio, J.J., Liu, J., and O'Keefe, J.H. (2018). Thiamine and cardiovascular disease: a literature review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(1), 27-32.

455. Arora, S., Lidor, A., Abularrage, C.J., Weiswasser, J.M., Nylen, E., and Kellicut, D. (2006). Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Annals of Vascular Surgery*, 20(5), 653-658.

456. Page, G., Laight, D., and Cummings, M. (2011). Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *International Journal of Clinical Practice*, 65(6), 684-690.

457. Eshak, E., and Arafa, A. (2018). Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(10), 965-972.

458. Jeon, J., and Park, K. (2019). Dietary vitamin B6 intake associated with a decreased risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Nutrients*, 11(7), 1484.

459. Kumrungsee, T., Zhang, P., Yanaka, N., Suda, T., and Kato, N. (2021). Emerging cardioprotective mechanisms of vitamin B6: a narrative review. *European Journal of Nutrition*, 1-9.

460. Zhao, L.G., Shu, X.O., Li, H.L., Gao, J., Han, L.H., and Wang, J. (2019). Prospective cohort studies of dietary vitamin B6 intake and risk of cause-specific mortality. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1180-1187.

461. Wang, Z.-M., Zhou, B., Nie, Z.L., Gao, W., Wang, Y.S., and Zhao, H. (2012). Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(10), 890-899.

462. Wang, W., Wang, Y., Gao, X., Zhao, Z., Li, L., and Yu, B. (2021). Association between food and nutrients intakes and coronary plaque vulnerability in patients with coronary heart disease: An optical coherence tomography study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(1), 201-208.

463. Voutilainen, S., Rissanen, T.H., Virtanen, J., Lakka, T.A., and Salonen, J.T. (2001). Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation*, 103(22), 2674-2680.

464. Cui, R., Iso, H., Date, C., Kikuchi, S., and Tamakoshi, A. (2010). Dietary folate and vitamin b6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke*, 41(6), 1285-1289.

465. İnternet: Kemnic, T.R., and Coleman, M. (2021). Vitamin E deficiency. Treasure Island FL. StatPearls. Web: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519051/ adresinden 10 Şubat 2022'de alınmıştır.

466. Jayedi, A., Rashidy-Pour, A., Parohan, M., Zargar, M.S., and Shab-Bidar, S. (2019). Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β-carotene and risk of total cardiovascular mortality: A systematic review and dose–response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutrition*, 22(10), 1872-1887.

467. Ye, Z., and Song, H. (2008). Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Preventive Cardiology*, 15(1), 26-34.

468. Lee, D.-H., Folsom, A.R., Harnack, L., Halliwell, B., and Jacobs Jr, D.R. (2004). Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(5), 1194-1200.

469. Kokubo, Y., Saito, I., Iso, H., Yamagishi, K., Yatsuya, H., and Ishihara, J. (2018). Dietary magnesium intake and risk of incident coronary heart disease in men: a prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, 37(5), 1602-1608.

470. Al-Delaimy, W.K., Rimm, E.B., Willett, W.C., Stampfer, M.J., and Hu, F.B. (2004). Magnesium intake and risk of coronary heart disease among men. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(1), 63-70.

471. Pickering, R.T., Bradlee, M.L., Singer, M.R., and Moore, L.L. (2021). Higher intakes of potassium and magnesium, but not lower sodium, reduce cardiovascular risk in the Framingham Offspring Study. *Nutrients*, 13(1), 269.

472. Chiuve, S.E., Sun, Q., Curhan, G.C., Taylor, E.N., Spiegelman, D., and Willett, W.C. (2013). Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *Journal of the American Heart Association*, 2(2), e000114.

473. Song, Y., Manson, J.E., Cook, N.R., Albert, C.M., Buring, J.E., and Liu, S. (2005). Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women. *The American Journal of Cardiology*, 96(8), 1135-1141.

474. Hunnicutt, J., He, K., and Xun, P. (2014). Dietary iron intake and body iron stores are associated with risk of coronary heart disease in a meta-analysis of prospective cohort studies. *The Journal of Nutrition*, 144(3), 359-366.

475. Lee, D.-H., Folsom, A.R., and Jacobs Jr, D.R. (2005). Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(4), 787-791.

476. Fang, X., An, P., Wang, H., Wang, X., Shen, X., and Li, X. (2015). Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease: A dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(1), 24-35.

477. Shi, Z., and Ganji, V. (2020). Dietary patterns and cardiovascular disease risk among Chinese adults: a prospective cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(12), 1725-1735.

478. DiNicolantonio, J.J., Mangan, D., and O'Keefe, J.H. (2018). Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart*, 5(2), e000784.

479. Malekahmadi, M., Firouzi, S., Rezayi, M., Ghazizadeh, H., Ranjbar, G., and Ferns, G.A. (2020). Association of Zinc and Copper Status with Cardiovascular Diseases and their Assessment Methods: A Review Study. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(19), 2067-2078.

480. Eshak, E.S., Iso, H., Yamagishi, K., Maruyama, K., Umesawa, M., and Tamakoshi, A. (2018). Associations between copper and zinc intakes from diet and mortality from cardiovascular disease in a large population-based prospective cohort study. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 126-132.

481. Mohammadifard, N., Humphries, K.H., Gotay, C., Mena-Sánchez, G., Salas-Salvadó, J., and Esmaillzadeh, A. (2019). Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(8), 1334-1346.

482. Ma, X., Jiang, S., Yan, S., Li, M., Wang, C., and Pan, Y. (2020). Association between copper, zinc, Iron, and selenium intakes and TC/HDL-C ratio in US adults. *Biological Trace Element Research*, 197(1), 43-51.

483. İnternet: American Heart Association. Vitamin Supplements: Hype or Help for Healthy Eating. Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/vitamin-supplements-hype-or-help-for-healthy-eating adresinden 17 Ocak 2022'de alınmıştır.

484. Martínez-González, M.A., Gea, A., and Ruiz-Canela, M. (2019). The Mediterranean diet and cardiovascular health: A critical review. *Circulation research*, 124(5), 779-798.

485. Kwan, M.W.M., Wong, M.C.S., Wang, H.H.X., Liu, K.Q.L., Lee, C.L.S., and Yan, B.P.Y. (2013). Compliance with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: a systematic review. *Plos One*, 8(10), e78412.

486. Bhupathi, V., Mazariegos, M., Cruz Rodriguez, J.B., and Deoker, A. (2020). Dairy intake and risk of cardiovascular disease. *Current Cardiology Reports*, 22(3), 1-6.

487. Rice, B.H. (2014). Dairy and cardiovascular disease: a review of recent observational research. *Current Nutrition Reports*, 3(2), 130-138.

488. Thorning, T.K., Raziani, F., Bendsen, N.T., Astrup, A., Tholstrup, T., and Raben, A. (2015). Diets with high-fat cheese, high-fat meat, or carbohydrate on cardiovascular risk markers in overweight postmenopausal women: a randomized crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(3), 573-581.

489. de Oliveira Otto, M.C., Mozaffarian, D., Kromhout, D., Bertoni, A.G., Sibley, C.T., and Jacobs Jr, D.R. (2012). Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(2), 397-404.

490. Dalmeijer, G.W., Struijk, E.A., Van Der Schouw, Y.T., Soedamah-Muthu, S.S., Verschuren, W.M., and Boer, J.M. (2013). Dairy intake and coronary heart disease or stroke—a population-based cohort study. *International Journal of Cardiology*, 167(3), 925-929.

491. Appel, L.J., Moore, T.J., Obarzanek, E., Vollmer, W.M., Svetkey, L.P., and Sacks, F.M. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1117-1124.

492. Bronzato, S., and Durante, A. (2017). A contemporary review of the relationship between red meat consumption and cardiovascular risk. *International Journal of Preventive Medicine*, 8.

493. Wang, X., Lin, X., Ouyang, Y.Y., Liu, J., Zhao, G., and Pan, A. (2016). Red and processed meat consumption and mortality: dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutrition*, 19(5), 893-905.

494. Al-Shaar, L., Satija, A., Wang, D.D., Rimm, E.B., Smith-Warner, S.A., and Stampfer, M.J. (2020). Red meat intake and risk of coronary heart disease among US men: Prospective cohort study. *British Medical Journal*, 371.

495. Micha, R., Wallace, S.K., and Mozaffarian, D. (2010). Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 121(21), 2271-2283.

496. Zhong, V.W., Van Horn, L., Greenland, P., Carnethon, M.R., Ning, H., and Wilkins, J.T. (2020). Associations of processed meat, unprocessed red meat, poultry, or fish intake with incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *The Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, 180(4), 503-512.

497. Kim, K., Hyeon, J., Lee, S.A., Kwon, S.O., Lee, H., and Keum, N. (2017). Role of total, red, processed, and white meat consumption in stroke incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Heart Association*, 6(9), e005983.

498. Key, T.J., Appleby, P.N., Bradbury, K.E., Sweeting, M., Wood, A., and Johansson, I. (2019). Consumption of meat, fish, dairy products, and eggs and risk of ischemic heart disease: A prospective study of 7198 incident cases among 409 885 participants in the Pan-European EPIC Cohort. *Circulation*, 139(25), 2835-2845.

499. Abete, I., Romaguera, D., Vieira, A.R., de Munain, A.L., and Norat, T. (2014). Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Nutrition*, 112(5), 762-775.

500. Papp, R.-E., Hasenegger, V., Ekmekcioglu, C., and Schwingshackl, L. (2021). Association of poultry consumption with cardiovascular diseases and all-cause mortality: a systematic review and dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-22.

501. Krittanawong, C., Isath, A., Hahn, J., Wang, Z., Narasimhan, B., and Kaplin, S.L. (2021). Fish consumption and cardiovascular health: a systematic review. *The American Journal of Medicine*, 134(6), 713-720.

502. Ajith, T.A., and Jayakumar, T.G. (2019). Omega-3 fatty acids in coronary heart disease: Recent updates and future perspectives. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 46(1), 11-18.

503. Zhang, B., Xiong, K., Cai, J., and Ma, A. (2020). Fish consumption and coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutrients*, 12(8), 2278.

504. Jayedi, A., Zargar, M.S., and Shab-Bidar, S. (2019). Fish consumption and risk of myocardial infarction: a systematic review and dose-response meta-analysis suggests a regional difference. *Nutrition Research*, 62, 1-12.

505. Yang, B., Shi, M.Q., Li, Z.H., Yang, J.J., and Li, D. (2016). Fish, long-chain n-3 PUFA and incidence of elevated blood pressure: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*, 8(1), 58.

506. Zhao, W., Tang, H., Yang, X., Luo, X., Wang, X., Shao, C. (2019). Fish consumption and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(3), 604-611.

507. Haring, B., Gronroos, N., Nettleton, J.A., Wyler von Ballmoos, M.C., Selvin, E., and Alonso, A. (2014). Dietary protein intake and coronary heart disease in a large community based cohort: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS One*, 9(10), e109552.

508. Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., and Vermeulen, S. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The Lancet*, 393(10170), 447-492.

509. Pan, X.-F., Marklund, M., and Wu, J.H. (2019). Fish consumption for cardiovascular health: benefits from long-chain omega-3 fatty acids versus potential harms due to mercury. *British Medical Journal Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society, 105*(18), 1384-1385.

510. Raatz, S.K., Silverstein, J.T., Jahns, L., Picklo, M.J. (2013). Issues of fish consumption for cardiovascular disease risk reduction. *Nutrients*, 5(4), 1081-1097.

511. Spence, J.D., Jenkins, D.J., and Davignon, J. (2010). Dietary cholesterol and egg yolks: not for patients at risk of vascular disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 26(9), e336-e339.

512. Díez-Espino, J., Basterra-Gortari, F.J., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., and Schröder, H. (2017). Egg consumption and cardiovascular disease according to diabetic status: The PREDIMED study. *Clinical Nutrition*, 36(4), 1015-1021.

513. Andersen, C.J. (2015). Bioactive egg components and inflammation. *Nutrients*, 7(9), 7889-7913.

514. Li, Y., Zhou, C., Zhou, X., and Li, L. (2013). Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 229(2), 524-530.

515. Shin, J.Y., Xun, P., Nakamura, Y., and He, K. (2013). Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 146-159.

516. Rong, Y., Chen, L., Zhu, T., Song, Y., Yu, M., and Shan, Z. (2013). Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *British Medical Journal*, 346, e8539.

517. Krittanawong, C., Narasimhan, B., Wang, Z., Virk, H.U.H., Farrell, A.M., and Zhang, H. (2021). Association between egg consumption and risk of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 134(1), 76-83. e72.

518. Zhong, V.W., Van Horn, L., Cornelis, M.C., Wilkins, J.T., Ning, H., and Carnethon, M.R. (2019). Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *The American Journal of Medicine*, 321(11), 1081-1095.

519. Xia, X., Liu, F., Yang, X., Li, J., Chen, J., and Liu, X. (2020). Associations of egg consumption with incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Science China Life Sciences*, 63(9), 1317-1327.

520. Qin, C., Lv, J., Guo, Y., Bian, Z., Si, J., and Yang, L. (2018). Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Heart*, 104(21), 1756-1763.

521. İnternet: American Heart Association. Are eggs good for you or not? Web: https://www.heart.org/en/news/2018/08/15/are-eggs-good-for-you-or-not adresinden 8 Şubat 2022'de alınmıştır.

522. Godos, J., Micek, A., Brzostek, T., Toledo, E., Iacoviello, L., and Astrup, A. (2021). Egg consumption and cardiovascular risk: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Nutrition*, 60(4), 1833-1862.

523. Alissa, E.M., and Ferns, G.A. (2017). Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1950-1962.

524. Tang, G.Y., Meng, X., Li, Y., Zhao, C.N., Liu, Q., and Li, H.B. (2017). Effects of vegetables on cardiovascular diseases and related mechanisms. *Nutrients*, 9(8), 857.

525. Amiot-Carlin, M.J. (2019). Fruit and vegetable consumption: What benefits, what risks? *La Revue du Praticien*, 69(2), 139-142.

526. Sánchez-Moreno, C., Jiménez-Escrig, A., and Saura-Calixto, F. (2000). Study of low-density lipoprotein oxidizability indexes to measure the antioxidant activity of dietary polyphenols. *Nutrition Research*, 20(7), 941-953.

527. Wang, X., Ouyang, Y., Liu, J., Zhu, M., Zhao, G., and Bao, W. (2014). Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *British Medical Journal*, 349.

528. Zhang, X., Shu, X.O., Xiang, Y.B., Yang, G., Li, H., and Gao, J. (2011). Cruciferous vegetable consumption is associated with a reduced risk of total and cardiovascular disease mortality. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(1), 240-246.

529. Wang, J., Liu, F., Li, J., Huang, K., Yang, X., and Chen, J. (2022). Fruit and vegetable consumption, cardiovascular disease, and all-cause mortality in China. *Science China Life Sciences*, 65(1), 119-128.

530. Tayyem, R.F., Al-Bakheit, A., Hammad, S.S., Al-Shudifat, A.E., Azab, M., and Bawadi, H. (2020). Fruit and vegetable consumption and cardiovascular diseases among Jordanians: A case-control study. *Central European Journal of Public Health*, 28(3), 208-218.

531. Stricker, M., Onland-Moret, N., Boer, J., Van Der Schouw, Y., Verschuren, W., and May, A. (2013). Dietary patterns derived from principal component-and k-means cluster analysis: long-term association with coronary heart disease and stroke. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(3), 250-256.

532. Kim, Y., Keogh, J.B., and Clifton, P.M. (2017). Benefits of nut consumption on insulin resistance and cardiovascular risk factors: Multiple potential mechanisms of actions. *Nutrients*, 9(11), 1271.

533. Becerra-Tomás, N., Paz-Graniel, I., WC Kendall, C., Kahleova, H., Rahelić, D., and Sievenpiper, J.L. (2019). Nut consumption and incidence of cardiovascular diseases and cardiovascular disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Reviews*, 77(10), 691-709.

534. Ros, E. (2009). Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1649S-1656S.

535. Papandreou, C., Becerra-Tomás, N., Bulló, M., Martínez-González, M.Á., Corella, D., and Estruch, R. (2019). Legume consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in the PREDIMED study. *Clinical Nutrition*, 38(1), 348-356.

536. Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S., and Mozaffarian, D. (2014). Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 278-288.

537. Nouri, F., Sarrafzadegan, N., Mohammadifard, N., Sadeghi, M., and Mansourian, M. (2016). Intake of legumes and the risk of cardiovascular disease: frailty modeling of a prospective cohort study in the Iranian middle-aged and older population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(2), 217-221.

538. Angeles, J.G.C., Villanueva, J.C., Uy, L.Y.C., Mercado, S.M.Q., Tsuchiya, M.C.L., and Lado, J.P. (2021). Legumes as functional food for cardiovascular disease. *Applied Sciences*, 11(12), 5475.

539. Liu, W., Hu, B., Dehghan, M., Mente, A., Wang, C., and Yan, R. (2021). Fruit, vegetable, and legume intake and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a prospective study. *Clinical Nutrition*, 40(6), 4316-4323.

540. Miller, V., Mente, A., Dehghan, M., Rangarajan, S., Zhang, X., and Swaminathan, S. (2017). Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 390(10107), 2037-2049.

541. Jang, Y., Lee, J.H., Kim, O.Y., Park, H.Y., and Lee, S.Y. (2001). Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease: Randomized controlled clinical trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(12), 2065-2071.

542. Mellen, P.B., Walsh, T.F., and Herrington, D.M. (2008). Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(4), 283-290.

543. DiNicolantonio, J.J., and OKeefe, J.H. (2017). Added sugars drive coronary heart disease via insulin resistance and hyperinsulinaemia: a new paradigm. *Archives of Disease in Childhoo*, e000729.

544. Te Morenga, L.A., Howatson, A.J., Jones, R.M., and Mann, J. (2014). Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(1), 65-79.

545. Steffen, L.M., Jacobs Jr, D.R., Stevens, J., Shahar, E., Carithers, T., and Folsom, A.R. (2003). Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(3), 383-390.

546. Erkkilä, A.T., Herrington, D.M., Mozaffarian, D., and Lichtenstein, A.H. (2005). Cereal fiber and whole-grain intake are associated with reduced progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 150(1), 94-101.

547. Khaw, K.-T., Sharp, S.J., Finikarides, L., Afzal, I., Lentjes, M., and Luben, R. (2018). Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *British Medical Journal Open*, 8(3), e020167.

548. Brassard, D., Tessier-Grenier, M., Allaire, J., Rajendiran, E., She, Y., and Ramprasath, V. (2017). Comparison of the impact of SFAs from cheese and butter on cardiometabolic risk factors: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(4), 800-809.

549. Fernandez-Sola, J. (2015). Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*, 12(10), 576-587.

550. Klatsky, A. (2015). Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *Journal of Internal Medicine*, 278(3), 238-250.

551. İnternet: American Heart Association. Is drinking alcohol part of a healthy lifestyle? Web: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/alcohol-and-heart-health aadresinden 9 Şubat 2022'de alınmıştır.

552. Dórea, J.G., and da Costa, T.H.M. (2005). Is coffee a functional food? *British Journal of Nutrition*, 93(6), 773-782.

553. van Dam, R.M., Hu, F.B., and Willett, W.C. (2020). Coffee, caffeine, and health. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 369-378.

554. Shahinfar, H., Jayedi, A., Khan, T.A., and Shab-Bidar, S. (2021). Coffee consumption and cardiovascular diseases and mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(9), 2526-2538.

555. Choi, Y., Chang, Y., Ryu, S., Cho, J., Rampal, S., and Zhang, Y. (2015). Coffee consumption and coronary artery calcium in young and middle-aged asymptomatic adults. *Heart*, 101(9), 686-691.

556. van Woudenbergh, G.J., Vliegenthart, R., van Rooij, F.J., Hofman, A., Oudkerk, M., and Witteman, J.C. (2008). Coffee consumption and coronary calcification: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(5), 1018-1023.

557. Patel, Y.R., Gadiraju, T.V., Ellison, R.C., Hunt, S.C., Carr, J.J., and Heiss, G. (2017). Coffee consumption and calcified atherosclerotic plaques in the coronary arteries: The NHLBI Family Heart Study. *Clinical Nutrition Espen*, 17, 18-21.

558. Lopez-Garcia, E., Van Dam, R.M., Willett, W.C., Rimm, E.B., Manson, J.E., and Stampfer, M.J. (2006). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation*, 113(17), 2045-2053.

559. Lange, K.W. (2022). Tea in cardiovascular health and disease: a critical appraisal of the evidence. *Food Science and Human Wellness,* 11(3), 445-454.

560. Kuriyama, S., Shimazu, T., Ohmori, K., Kikuchi, N., Nakaya, N., and Nishino, Y. (2006). Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *The Journal of the American Medical Association*, 296(10), 1255-1265.

561. de Koning Gans, J.M., Uiterwaal, C.S., Van Der Schouw, Y.T., Boer, J.M., Grobbee, D.E., and Verschuren, W.M. (2010). Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(8), 1665-1671.

562. Zhang, C., Qin, Y.-Y., Wei, X., Yu, F.-F., Zhou, Y.H., and He, J. (2015). Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *European Journal of Epidemiology*, 30(2), 103-113.

563. Chung, M., Zhao, N., Wang, D., Shams-White, M., Karlsen, M., and Cassidy, A. (2020). Dose–response relation between tea consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Advances in Nutrition*, 11(4), 790-814.

564. Cömert, T.K., and Merdol, T.K. (2018). Çikolata ve Sağlık Beyanları. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(1), 56-65.

565. Khawaja, O., Gaziano, J.M., and Djoussé, L. (2011). Chocolate and coronary heart disease: A systematic review. *Current Atherosclerosis Reports*, 13(6), 447-452.

566. Kris-Etherton, P.M., and Keen, C.L. (2002). Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Current Opinion In Lipidology*, 13(1), 41-49.

567. Ho, Y.-L., Nguyen, X.-M.T., Yan, J.Q., Vassy, J.L., Gagnon, D.R., and Gaziano, J.M. (2021). Chocolate consumption and risk of coronary artery disease: the Million Veteran Program. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(5), 1137-1144.

568. Ren, Y., Liu, Y., Sun, X.Z., Wang, B.-Y., Zhao, Y., Liu, D.-C. (2019). Chocolate consumption and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Heart*, 105(1), 49-55.

569. Delpino, F.M., Figueiredo, L.M., and da Silva, B.G.C. (2021). Effects of omega-3 supplementation on body weight and body fat mass: A systematic review. *Clinical Nutrition Espen*, 44, 122-129.

570. Pérez-Matute, P., Pérez-Echarri, N., Martínez, J.A., Marti, A., and Moreno-Aliaga, M.J. (2007). Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-α. *British Journal of Nutrition*, 97(2), 389-398.

571. Harden, C.J., Dible, V.A., Russell, J.M., Garaiova, I., Plummer, S.F., and Barker, M.E. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation had no effect on body weight but reduced energy intake in overweight and obese women. *Nutrition Research*, 34(1), 17-24.

572. de Mello, A.H., Schraiber, R.d.B., Goldim, M.P.d.S., Mathias, K., Mendes, C., and Corrêa, M.E.A.B. (2019). Omega-3 polyunsaturated fatty acids have beneficial effects on visceral fat in diet-induced obesity model. *Biochemistry and Cell Biology*, 97(6), 693-701.

573. Golub, N., Geba, D., Mousa, S., Williams, G., and Block, R. (2011). Greasing the wheels of managing overweight and obesity with omega-3 fatty acids. *Medical Hypotheses*, 77(6), 1114-1120.

574. Feltrin, K.L., Little, T.J., Meyer, J.H., Horowitz, M., Smout, A.J., and Wishart, J. (2004). Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(3), R524-R533.

575. Hand, K.V., Bruen, C.M., O'Halloran, F., Giblin, L., and Green, B.D. (2010). Acute and chronic effects of dietary fatty acids on cholecystokinin expression, storage and secretion in enteroendocrine STC-1 cells. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54(1), 93-103.

576. Payahoo, L., Ostadrahimi, A., Farrin, N., and Khaje-Bishak, Y. (2017). Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on serum leptin levels, appetite sensations, and intake of energy and macronutrients in obese people: A randomized clinical trial. *Journal of Dietary Supplements*, 5.

577. Keshavarz, S.A., Mostafavi, S.A., Akhondzadeh, S., Mohammadi, M.R., Hosseini, S., and Eshraghian, M.R. (2018). Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition Espen*, 25, 37-43.

578. Avan, A., Tavakoly Sany, S.B., Ghayour-Mobarhan, M., Rahimi, H.R., Tajfard, M., and Ferns, G. (2018). Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*, 233(11), 8508-8525.

579. Reiner, Ž. (2017). Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14(7), 401-411.

580. Cho, Y.R., Ann, S.H., Won, K.B., Park, G.M., Kim, Y.G., and Yang, D.H. (2019). Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Scientific Reports*, 9(1), 1-7.

581. Fruchart, J.C., Sacks, F., Hermans, M.P., Assmann, G., Brown, W.V., and Ceska, R. (2008). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology*, 102(10), 1K-34K.

582. Mahalle, N., Garg, M., Naik, S.S., and Kulkarni, M.V. (2014). Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(1), 48.

583. Ahn, N., and Kim, K. (2016). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. *Integrative Medicine Research*, 5(3), 212-215.

584. Bilgir, O., Kebapcilar, L., Bilgir, F., Bozkaya, G., Yildiz, Y., and Pinar, P. (2010). Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Internal Medicine*, 49(13), 1281-1285.

585. Sharrett, A.R., Ballantyne, C., Coady, S., Heiss, G., Sorlie, P., and Catellier, D. (2001). Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins AI and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 104(10), 1108-1113.

586. Nielson, C., Lange, T., and Hadjokas, N. (2006). Blood glucose and coronary artery disease in nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 29(5), 998-1001.

587. Levitzky, Y.S., Pencina, M.J., D'Agostino, R.B., Meigs, J.B., Murabito, J.M., and Vasan, R.S. (2008). Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(3), 264-270.

588. Vafaeimanesh, J., Parham, M., Norouzi, S., Hamednasimi, P., and Bagherzadeh, M. (2018). Insulin resistance and coronary artery disease in non-diabetic patients: Is there any correlation? *Caspian Journal of Internal Medicine*, 9(2), 121.

589. Mossmann, M., Wainstein, M.V., Gonçalves, S.C., Wainstein, R.V., Gravina, G.L., and Sangalli, M. (2015). HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 7(1), 1-7.

590. Syed Ikmal, S.I.Q., Zaman Huri, H., Vethakkan, S.R., and Wan Ahmad, W.A. (2013). Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *International Journal of Endocrinology*, 2013.

591. Abdelmouttaleb, I., Danchin, N., Ilardo, C., Aimone-Gastin, I., Angioï, M., and Lozniewski, A. (1999). C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *American Heart Journal*, 137(2), 346-351.

592. Cancela, A.L., Santos, R.D., Titan, S.M., Goldenstein, P.T., Rochitte, C.E., and Lemos, P.A. (2012). Phosphorus is associated with coronary artery disease in patients with preserved renal function. *PloS One*, 7(5), e36883.

593. Yaghoubi, A., Ghojazadeh, M., Abolhasani, S., Alikhah, H., and Khaki-Khatibi, F. (2015). Correlation of serum levels of vitronectin, malondialdehyde and Hs-CRP with disease severity in coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 7(3), 113.

s594. Tajfard, M., Tavakoly Sany, S.B., Avan, A., Latiff, L.A., Rahimi, H.R., and Moohebati, M. (2019). Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors. *Journal of Cellular Physiology*, 234(7), 10289-10299.

595. Shin, S., Kim, K.J., Chang, H.J., Cho, I., Kim, Y.J., and Choi, B.W. (2012). Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. *European Heart Journal*, 33(22), 2873-2881.

596. Wang, M., Yan, S., Peng, Y., Shi, Y., Tsauo, J.Y., and Chen, M. (2020). Serum calcium levels correlates with coronary artery disease outcomes. *Open Medicine*, 15(1), 1128-1136.

597. Omland, T., de Lemos, J.A., Sabatine, M.S., Christophi, C.A., Rice, M.M., and Jablonski, K.A. (2009). A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 361(26), 2538-2547.

598. Apple, F.S. (2011). High-sensitivity cardiac troponin for screening large populations of healthy people: is there risk? *Clinical Chemistry*, 57(4), 537-539.

599. Ndrepepa, G., Braun, S., Schulz, S., Mehilli, J., Schömig, A., and Kastrati, A. (2011). High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 108(5), 639-643.

600. Yamazaki, K., Iijima, R., Nakamura, M., and Sugi, K. (2016). High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Heart and Vessels*, 31(6), 890-896.

601. Bowen, K.J., Harris, W.S., and Kris-Etherton, P.M. (2016). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: are there benefits? *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 18(11), 1-16.

602. Yanai, H., Masui, Y., Katsuyama, H., Adachi, H., Kawaguchi, A., and Hakoshima, M. (2018). An improvement of cardiovascular risk factors by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Clinical Medicine Research*, 10(4), 281.

603. Mostowik, M., Gajos, G., Zalewski, J., Nessler, J., and Undas, A. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids increase plasma adiponectin to leptin ratio in stable coronary artery disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 27(4), 289-295.

604. Adeva-Andany, M.M., Martínez-Rodríguez, J., González-Lucán, M., Fernández-Fernández, C., and Castro-Quintela, E. (2019). Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(2), 1449-1455.

605. Haffner, S.M., Stern, M.P., Hazuda, H.P., Mitchell, B.D., and Patterson, J.K. (1990). Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *The Journal of the American Medical Association*, 263(21), 2893-2898.

606. Browning, L.M., Krebs, J., Moore, C., Mishra, G., O'Connell, M., and Jebb, S. (2007). The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(1), 70-80.

607. Juárez-López, C., Klünder-Klünder, M., Madrigal-Azcárate, A., and Flores-Huerta, S. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 14(5), 377-383.

608. Lalia, A.Z., Johnson, M.L., Jensen, M.D., Hames, K.C., Port, J.D., and Lanza, I.R. (2015). Effects of dietary n-3 fatty acids on hepatic and peripheral insulin sensitivity in insulin-resistant humans. *Diabetes Care*, 38(7), 1228-1237.

609. Mostad, I.L., Bjerve, K.S., Bjorgaas, M.R., Lydersen, S., and Grill, V. (2006). Effects of n− 3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(3), 540-550.

610. Moeinzadeh, F., Shahidi, S., Mortazavi, M., Dolatkhah, S., Kajbaf, M., and Javanmard, S.H. (2016). Effects of omega-3 fatty acid supplementation on serum biomarkers, inflammatory agents, and quality of life of patients on hemodialysis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 10(6), 381.

611. An, W., Lee, S., Son, Y., Kim, S., Kim, K., and Han, J. (2012). Effect of omega-3 fatty acids on the modification of erythrocyte membrane fatty acid content including oleic acid in peritoneal dialysis patients. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 86(1-2), 29-34.

612. Liu, R., Jiang, J., Fu, Z., Liu, C., Yao, L., and Quan, H. (2021). Effects of Omega-3 Fatty Acid Intake in Patients Undergoing Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American College of Nutrition*, 1-16.

613. Khosroshahi, H.T., Dehgan, R., Asl, B.H., Safaian, A., Panahi, F., and Estakhri, R. (2013). Effect of omega-3 supplementation on serum level of homocysteine in hemodialysis patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 7(6), 479.

614. Parissis, J.T., Papadakis, J., Kadoglou, N.P., Varounis, C., Psarogiannakopoulos, P., and Rafouli-Stergiou, P. (2013). Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels. *International Journal of Cardiology*, 168(4), 3609-3612.

615. Foroughinia, F., and Foroozmehr, M. (2017). Effect of pretreatment with omega-3 supplement on cardiac necrosis markers in chronic kidney disease patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 6(2), 94.

616. Ramezani, A., Koohdani, F., Djazayeri, A., Nematipour, E., Keshavarz, S.A., and Saboor-Yaraghi, A.A. (2016). Effects of administration of omega-3 fatty acids with or without vitamin E supplementation on adiponectin gene expression in PBMCs and serum adiponectin and adipocyte fatty acid-binding protein levels in male patients with CAD. *Anatolian Journal of Cardiology*, 15(12), 981.

617. Sepidarkish, M., Rezamand, G., Qorbani, M., Heydari, H., Estêvão, M.D., and Omran, D. (2021). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on adipokines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-15.

618. Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E.L., Kohl III, H.W., Haskell, W., and Lee, I.M. (2011). Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*, 124(7), 789-795.

619. Winzer, E.B., Woitek, F., and Linke, A. (2018). Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 7(4), e007725.

620. Linke, A., Erbs, S., Hambrecht, R. (2008). Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci*, 13(1), 424-432.

621. Bennett, D.A., Du, H., Clarke, R., Guo, Y., Yang, L., Bian, Z. (2017). Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women. *The Journal of the American Medical Association Cardiology*, 2(12), 1349-1358.

622. Zhuang, Z., Gao, M., Yang, R., Li, N., Liu, Z., and Cao, W. (2020). Association of physical activity, sedentary behaviours and sleep duration with cardiovascular diseases and lipid profiles: a Mendelian randomization analysis. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1-11.

623. İnternet: American Heart Association. What's the Link Between Physical Activity and Health? Web: https://www.heart.org/en/health-topics/cardiac-rehab/getting-physically-active/whats-the-link-between-physical-activity-and-health adresinden 25 Şubat 2022'de alınmıştır.

624. Moryś, J.M., Bellwon, J., Höfer, S., Rynkiewicz, A., and Gruchała, M. (2016). Quality of life in patients with coronary heart disease after myocardial infarction and with ischemic heart failure. *Archives of Medical Science*, 12(2), 326.

625. Höfer, S., Benzer, W., and Oldridge, N. (2014). Change in health-related quality of life in patients with coronary artery disease predicts 4-year mortality. *International Journal of Cardiology*, 174(1), 7-12.

626. Höfer, S., Saleem, A., Stone, J., Thomas, R., Tulloch, H., and Oldridge, N. (2012). The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire in patients with angina and patients with ischemic heart failure. *Value in Health*, 15(1), 143-150.

627. Willis, S.A., Sargeant, J.A., Yates, T., Takamura, T., Takayama, H., and Gupta, V. (2020). Acute hyperenergetic, high-fat feeding increases circulating FGF21, LECT2, and fetuin-A in healthy men. *The Journal of Nutrition*, 150(5), 1076-1085.

628. Enos, R.T., Velázquez, K.T., McClellan, J.L., Cranford, T.L., Walla, M.D., and Murphy, E.A. (2014). Reducing the dietary omega-6: omega-3 utilizing α-linolenic acid; not a sufficient therapy for attenuating high-fat-diet-induced obesity development nor related detrimental metabolic and adipose tissue inflammatory outcomes. *PloS One*, 9(4), e94897.

629. Baker, D.W., Gazmararian, J.A., Sudano, J., and Patterson, M. (2000). The association between age and health literacy among elderly persons. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), S368-S374.

630. Tiao, J.Y.-H., Semmens, J.B., Masarei, J.R.L., and Lawrence-Brown, M.M.D. (2002). The effect of age on serum creatinine levels in an aging population: relevance to vascular surgery. *Cardiovascular Surgery*, 10(5), 445-451.

631. Pampanini, V., Inzaghi, E., Germani, D., Alterio, A., Puglianiello, A., and Alisi, A. (2018). Serum Fetuin-A levels in obese children with biopsy proven nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(1), 71-76.

632. Ix, J.H., Shlipak, M.G., Brandenburg, V.M., Ali, S., Ketteler, M., and Whooley, M.A. (2006). Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 113(14), 1760-1767.

633. Ix, J.H., Barrett-Connor, E., Wassel, C.L., Cummins, K., Bergstrom, J., and Daniels, L.B. (2011). The associations of fetuin-A with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: the Rancho Bernardo Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(23), 2372-2379.

634. Ishibashi, A., Ikeda, Y., Ohguro, T., Kumon, Y., Yamanaka, S., and Takata, H. (2010). Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17(9), 925-933.

635. Sak, S., Uyanikoglu, H., Incebiyik, A., Incebiyik, H., Hilali, N.G., and Sabuncu, T. (2018). Associations of serum fetuin-A and oxidative stress parameters with polycystic ovary syndrome. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 45(3), 116.

636. Zhang, L.Y., Qu, X.N., Sun, Z.Y., and Zhang, Y. (2020). Effect of liraglutide therapy on serum fetuin A in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(5), 674-680.

637. Chung, H.S., Lee, H.J., Hwang, S.Y., Choi, J.H., Yoo, H.J., and Seo, J.A. (2018). Relationship of circulating fetuin-a levels with body size and metabolic phenotypes. *International Journal of Endocrinology*, 2018.

638. Zhou, Z., Sun, M., Jin, H., Chen, H., and Ju, H. (2020). Fetuin-a to adiponectin ratio is a sensitive indicator for evaluating metabolic syndrome in the elderly. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1-7.

639. Wang, Y., Koh, W.P., Jensen, M.K., Yuan, J.M., and Pan, A. (2019). Plasma fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: a nested case-control study. *Diabetes and Metabolism Journal*, 43(4), 474-486.

640. Afsar, C.U., Uzun, H., Yurdakul, S., Muderrisoglu, C., Ergüney, M., and Demir, B. (2012). Association of serum fetuin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome. *Clinical and Investigative Medicine*, E206-E215.

641. Mohammadi-Noori, E., Salehi, N., Mozafari, H., Elieh Ali Komi, D., Saidi, M., and Bahrehmand, F. (2020). Association of AHSG gene polymorphisms with serum Fetuin-A levels in individuals with cardiovascular calcification in west of Iran. *Molecular Biology Reports*, 47(3), 1809-1820.

642. Lubkowska, A., Radecka, A., Bryczkowska, I., Rotter, I., Laszczyńska, M., and Dudzińska, W. (2015). Serum adiponectin and leptin concentrations in relation to body fat distribution, hematological indices and lipid profile in humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(9), 11528-11548.

643. Monda, V., Polito, R., Lovino, A., Finaldi, A., Valenzano, A., and Nigro, E. (2020). Short-term physiological effects of a very low-calorie ketogenic diet: effects on adiponectin levels and inflammatory states. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3228.

644. Rothenbacher, D., Brenner, H., März, W., and Koenig, W. (2005). Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European Heart Journal*, 26(16), 1640-1646.

645. Liberale, L., Carbone, F., Bertolotto, M., Bonaventura, A., Vecchié, A., and Mach, F. (2018). Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. *Vascular Pharmacology*, 102, 37-43.

646. Zaidi, H., Byrkjeland, R., Njerve, I.U., Åkra, S., Solheim, S., and Arnesen, H. (2021). Adiponectin in relation to exercise and physical performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Adipocyte*, 10(1), 612-620.

647. Khorasani, Z.M., Choobkar, S., Bagheri, R.K., AkbariRad, M., and Firoozi, A. (2021). The Relationship Between Adiponectin Serum Level and Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Acta Medica Iranica*, 59(3).

648. Rahmani, A., Toloueitabar, Y., Mohsenzadeh, Y., Hemmati, R., Sayehmiri, K., and Asadollahi, K. (2020). Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1), 1-9.

649. Pan, H.C., Sheu, W.H.H., Lee, W.J., Lee, W.L., Liao, Y.C., and Wang, K.Y. (2015). Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study). *Clinica Chimica Acta*, 445, 93-100.

650. Xu, W., Tian, M., and Zhou, Y. (2018). The relationship between insulin resistance, adiponectin and C-reactive protein and vascular endothelial injury in diabetic patients with coronary heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(3), 2022-2026.

651. Sabah, K., Nurus, M., Chowdhury, A.W., Khan, H., Hasan, A., and Haque, S. (2014). Body mass index and waist/height ratio for prediction of severity of coronary artery disease. *BMC Research Notes*, 7(1), 1-7.

652. Runjic, F., Martinovic-Kaliterna, D., Salamunic, I., Kristic, I., Ljubkovic, M., and Marinovic, J. (2020). Association of anticardiolipin antibodies, complement and leptin with the severity of coronary artery disease expressed as syntax score. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(3).

653. Kundi, H., Kiziltunc, E., Cetin, M., Cicekcioglu, H., Cetin, Z.G., and Cicek, G. (2016). Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz*, 41(6), 523-529.

654. Kilic, A., and Baydar, O. (2021). Relationship Between Fasting Glucose, HbA1c Levels, and the SYNTAX Score 2 in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, 00033197211014678.

655. Karakoyun, S., Goekdeniz, T., Gürsoy, M.O., Rencüzoğulları, İ., Karabağ, Y., and Altıntaş, B. (2016). Increased glycated hemoglobin level is associated with SYNTAX score II in patients with type 2 diabetes mellitus. *Angiology*, 67(4), 384-390.

656. Kurtul, A., Murat, S.N., Yarlioglues, M., Duran, M., Ocek, A.H., and Koseoglu, C. (2016). Usefulness of serum albumin concentration to predict high coronary SYNTAX score and in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*, 67(1), 34-40.

657. Tveit, S.H., Cwikiel, J., Myhre, P.L., Omland, T., Berge, E., and Seljeflot, I. (2021). Differential associations of cardiac troponin T and cardiac troponin I with coronary artery pathology and dynamics in response to short-duration exercise. *Clinical Biochemistry*, 88, 23-29.

658. Chen, Z.W., Qian, J.Y., Ma, J.Y., Ge, L., and Ge, J.B. (2011). Risk Factors of Cardiac Troponin T Elevation in Patients with Stable Coronary Artery Disease After Elective Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. *Clinical Cardiology*, 34(12), 768-773.

659. Cai, L., Ma, D., Zhang, Y., Liu, Z., and Wang, P. (2012). The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(8), 872-877.

660. Du, Y., Lv, Y., Zha, W., Hong, X., and Luo, Q. (2020). Effect of coffee consumption on dyslipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(12), 2159-2170.

661. Bae, J., Park, P.S., Chun, B.Y., Choi, B.Y., Kim, M.K., and Shin, M.H. (2015). The effect of coffee, tea, and caffeine consumption on serum uric acid and the risk of hyperuricemia in Korean Multi-Rural Communities Cohort. *Rheumatology International*, 35(2), 327-336.

662. Ghavami, H.S., Khoshtinat, M., Sadeghi-Farah, S., Kalimani, A.B., Ferrie, S., and Faraji, H. (2021). The relationship of coffee consumption and CVD risk factors in elderly patients with T2DM. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 1-7.

663. Dewar, L., and Heuberger, R. (2017). The effect of acute caffeine intake on insulin sensitivity and glycemic control in people with diabetes. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11, 631-635.

664. Watson, J.M., Jenkins, E., Hamilton, P., Lunt, M.J., and Kerr, D. (2000). Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23(4), 455-459.

665. Richardson, T., Thomas, P., Ryder, J., and Kerr, D. (2005). Influence of caffeine on frequency of hypoglycemia detected by continuous interstitial glucose monitoring system in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 28(6), 1316-1320.

666. Wedick, N.M., Brennan, A.M., Sun, Q., Hu, F.B., Mantzoros, C.S., and van Dam, R.M. (2011). Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 10(1), 1-9.

667. Jacobs, S., Kröger, J., Floegel, A., Boeing, H., Drogan, D., and Pischon, T. (2014). Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(3), 891-900.

668. Dickson, J., Liese, A., Lorenzo, C., Haffner, S., Watkins, S., and Hamren, S. (2015). Associations of coffee consumption with markers of liver injury in the insulin resistance atherosclerosis study. *BMC Gastroenterology*, 15(1), 1-9.

669. Mingay, E., Veysey, M., Lucock, M., Niblett, S., King, K., and Patterson, A. (2016). Sex-dependent association between omega-3 index and body weight status in older Australians. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 5, 70-77.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

6 kat

Sayı 29 Tarih: 7 Aralık 2020

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Asiye Şahindokan

Proje Yürütücüsü

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26 Kasım 2020 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN
GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ofisi Kat:6 06500 Beşevler - ANKARA
	TELEFON	031 202 69 58
	FAKS	0 312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul @gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Asife ŞAHİNARLAN Yardımcı Araştırmacı Prof. Dr. Hilal YILDIRAN ÇİFTÇİ Yardımcı Araştırmacı: Mehmet Arif İÇER Araştırma Görevlisi Beslenme Uzmanı-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Gıda takviye ürünleri ile yapılan klinik araştırma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.11.2020	Ver.2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.11.2020	Ver.2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	06.11.2020	Ver.2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	06.11.2020	Ver.1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	06.11.2020 Ver.2
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 610	Tarih:23.11.2020	

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Berrin GÜNAYDIN/ BAŞKAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	

Prof. Dr. Berrin GÜNAYDIN
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Anesteziyoloji
Dip.No:8797 - Dip.Tes.No:62207

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☒	H☐	E☒	H☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	

EK-2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onay Belgesi

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 66175679-514.11.01-E.290378 16.12.2020
Konu : Klinik Araştırma [20-AKD-136]

Sayın Prof. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
ANKARA

İlgi: a) Kurum evrak kayıt 01.10.2020 tarih, E.450450 sayılı yazınız
b) Kurum evrak kayıt 15.12.2020 tarih, E.594933 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Koroner arter hastalarında omega-3 suplementasyonunun serum fetuin-a düzeyi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi
Koordinatör:	Prof. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN
Koordinatör Merkez:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik Imza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YnUyZmxXZW56RG83RG83Z1AxZW56

EK-2. (devam) T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Onay Belgesi

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunca başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	06.11.2020	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	06.11.2020	2
Olgu Rapor Formu	06.11.2020	2
Bütçe	06.11.2020	-
Etik Kurul Kararı	23.11.2020	810

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

EK-3. Kontrol Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

SAĞLIKLI KATILIMCILAR (KONTROL GRUBU) İÇİN

Araştırmanın Adı: Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. ASİFE ŞAHİNARSLAN

Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. HİLAL YILDIRAN

Arş. Gör. MEHMET ARİF İÇER

"Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

EK-3. (devam) Kontrol Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın adı:

Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

1. **Çalışmanın bir araştırma olduğu:**

Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

2. **Araştırmanın amacı:**

Bu çalışmanın ana amacı koroner arter hastalarında, serum fetuin-A düzeyinin ve omega-3 besin takviyesinin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir. Ayrıca çalışmada beslenme durumunun ve beslenme alışkanlıklarının serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

3. **Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre:**

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 3 gündür.

4. **Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı:**

Bu çalışmaya 40 koroner arter hastası ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 80 gönüllü bireyin katılması planlanmaktadır.

5. **Araştırmada uygulanacak tedaviler:**

Sağlıklı gönüllü katılımcılara bir tedavi uygulanmayacaktır.

6. **Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu:**

Yoktur.

7. **Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü:**

Bu çalışmada sizden çalışma başlangıcında 1 tüp kan alınacaktır. Sizden alınacak kanlar ile fetuin-A, CRP, açlık insülini, fosfor, kalsiyum, adiponektin ve kardiyak troponin analizi Ankara'da yapılacaktır. Çalışma başlangıcında 3 günlük besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığınız alınacaktır.

8. **Araştırmanın deneysel kısımları:**

Bu araştırmada koroner arter hastalarında serum fetuin-A konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere göre farklılık gösterip göstermediği ve omega-3 besin takviyesinin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki olası etkisi araştırılacaktır.

9. **Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar:**

Bu çalışmanın olası bir yan etkisi veya riski yoktur. Gerekli analizler için tüm harcalamalar da tarafımızdan karşılanacaktır. Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcalamalar tarafımızca üstlenilecektir.

EK-3. (devam) Kontrol Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

10. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği:

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecektir.

11. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri:

Çalışmada araştırma yönteminde belirtilenler dışında başka alternatif tedaviler yoktur.

12. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler:

Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcalamalar tarafımızca üstlenilecektir.

13. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler:

Gönüllülere ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

14. Gönüllülerin sorumlulukları:

- Çalışmada doktorunuzun/araştırmacıların söylemiş olduğu kurallara uymaya istekli olunmalıdır.
- Sizden istenen bilgilere ve verilere ilişkin doğru beyanlarda bulunmanız beklenmektedir.
- Doktorunuza/araştırmacılara kullandığınız ilaçları bildirmeniz gerekmektedir.

15. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği:

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

16. Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı:

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanamayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır.

17. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilir, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişimine izin vermiş olacaksınız.

EK-3. (devam) Kontrol Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

18. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği:

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

19. Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları:

ADI : Mehmet Arif İÇER
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 0507 475 92 48

20. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:

Yanlış ve eksik bilgi beyan edenlerin araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır.

21. Çalışma sonrası araştırma ürünlerine erişim:

Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

22. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler:

Bu çalışmada sizden çalışma başlangıcında 1 tüp kan alınacaktır. Sizden alınacak kanlar ile fetuin-A, CRP, açlık insülini, fosfor, kalsiyum, adiponektin ve kardiyak troponin analizi Ankara'da yapılacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı
Adı, soyadı:
İmza:
Tarih:
Görüşme tanığı (Gerekiyor ise)
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:
Katılımcı ile görüşen araştırmacı
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

EK-4. Vaka Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
KORONER ARTER HASTALARI (VAKA GRUBU) İÇİN

Araştırmanın Adı: Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. ASİFE ŞAHİNARSLAN

Diğer Araştırıcıların Adı: Prof. Dr. HİLAL YILDIRAN
Arş. Gör. MEHMET ARİF İÇER

"Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

EK-4. (devam) Vaka Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

23. Araştırmanın adı:

Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

24. Çalışmanın bir araştırma olduğu:

Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır.

25. Araştırmanın amacı:

Bu çalışmanın ana amacı koroner arter hastalarında, serum fetuin-A düzeyinin ve omega-3 besin takviyesinin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir. Ayrıca çalışmada beslenme durumunun ve beslenme alışkanlıklarının serum fetuin-A düzeyi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

26. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre:

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 8 haftadır.

27. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı

Bu çalışmaya 40 koroner arter hastası ve 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 80 gönüllü bireyin katılması planlanmaktadır.

28. Araştırmada uygulanacak tedaviler:

Katılımcılara az yağlı az kolesterollü diyet ilkeleri anlatılacak ve 8 hafta süreyle anlatılacak diyet ilkelerine uymanız beklenecektir. Koroner arter hastası gönüllü katılımcıların rastgele 20 'sinin 8 hafta süreyle 1. 560 mg/gün omega-3 besin takviyesi alması sağlanacaktır.

29. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu:

Koroner arter hastası gönüllü katılımcıların rastgele 20 'sinin 8 hafta süreyle az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerine uymaları ve 8 hafta süreyle 1. 560 mg/gün omega-3 besin takviyesi alması sağlanacakken, kalan 20 koroner arter hastası gönüllüye ise omega-3 besin takviyesi almaksızın sadece 8 hafta süreyle az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerine uymaları beklenecektir.

30. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü:

Bu çalışmada sizden çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda 1'er tüp kan alınacaktır. Sizden alınacak kanlar ile fetuin-A, CRP, açlık insülini, fosfor, kalsiyum, adiponektin ve kardiyak troponin analizi Ankara'da yapılacaktır. 15 Günde 1 kez diyetisyeniniz ile görüşüp ağırlık değişimleriniz kontrol edilerek besin tüketim kayıtlarınız alınacaktır.

EK-4. (devam) Vaka Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

31. Araştırmanın deneysel kısımları:

Bu araştırmada koroner arter hastalarında serum fetuin-A konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere göre farklılık gösterip göstermediği ve omega-3 besin takviyesinin serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki olası etkisi araştırılacaktır.

32. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar:

Bu çalışmanın olası bir yan etkisi veya riski yoktur. Gerekli analizler için tüm harcalamalar da tarafımızdan karşılanacaktır. Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcalamalar tarafımızca üstlenilecektir.

33. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği:

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecektir.

34. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri:

Çalışmada araştırma yönteminde belirtilenler dışında başka alternatif tedaviler yoktur.

35. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler:

Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahale yapılacak ve bu konudaki tüm harcalamalar tarafımızca üstlenilecektir.

36. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler:

Gönüllülere ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

37. Gönüllülerin sorumlulukları:

- Çalışmada doktorunuzun/araştırmacıların söylemiş olduğu vizit tarihlerine/kurallara uymaya istekli olunmalıdır.
- Çalışma süresince (8 hafta) omega-3 takviyesini size söylenen şekilde almanız çok önemlidir.
- Çalışma süresince (8 hafta) uzman diyetisyen tarafından size anlatılacak az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerine uymanız çok önemlidir.
- Doktorunuza/araştırmacılara çalışma dışında kullandığınız ilaçları bildirmeniz gerekmektedir.

EK-4. (devam) Vaka Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

38. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği:

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

39. Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı:

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanamayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır.

40. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilir, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişimine izin vermiş olacaksınız.

41. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği:

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

42. Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları:

ADI	: Mehmet Arif İÇER
GÖREVİ	: Araştırma Görevlisi
TELEFON	: 0507 475 92 48

EK-4. (devam) Vaka Grubundaki Bireyler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

43. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:

Yanlış ve eksik bilgi beyan edenler, vizit tarihlerine uymayanlar, omega-3 takviyesini belirtilen şekilde almayanlar ve az yağlı az kolesterollü diyet ilkelerine uymayanların araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır.

44. Çalışma sonrası araştırma ürünlerine erişim:

Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

45. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler:

Bu çalışmada sizden çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda 1'er tüp kan alınacaktır. Sizden alınacak kanlar ile fetuin-A, CRP, açlık insülini, fosfor, kalsiyum, adiponektin ve kardiyak troponin analizi Ankara'da yapılacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı
Adı, soyadı:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı (Gerekiyor ise)
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

EK-5. Anket Formu

Anket No:

Koroner Arter Hastalarında Omega-3 Suplemantasyonunun Serum Fetuin-A Düzeyi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Sayın Katılımcı,

Bu araştırma, koroner arter hastalarında omega-3 suplemantasyonunun ve beslenme durumunun serum fetuin-A konsantrasyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütülmektedir. Elde edilen veriler ve analiz edilen sonuçlar sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır. İlginize teşekkür ederiz.

I.BÖLÜM-GENEL BİLGİLER

1. Gönüllü Kodu:
2. Cinsiyetiniz: 1. Kadın 2. Erkek
3. Yaşınız:.....(yıl)
4. Medeni Durumunuz: 1. Bekar 2. Evli
5. Öğrenim Durumunuz: 1. Okur-yazar değil 2. Okuryazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite 7. Lisans üstü
6. Sigara kullanıyor musunuz? 1. Evet 2. Hayır
7. Cevabınız EVET ise ne kadar (adet/gün) (.....) kaç yıldır? (.....)
8. Alkol kullanıyor musunuz? 1. Evet 2. Hayır
9. Cevabınız EVET ise ne kadar (kadeh/gün) (.....) kaç yıldır? (.....)
10. Koroner arter hastalığı öykünüz var mı? 1. Evet 2. Hayır
11. Cevabınız EVET ise tanı konulma süresi nedir?

    1. Yeni Tanı 2. .....ay (yıl)
12. Ailede koroner arter hastalığı hikayesi olan var mı? 1. Evet 2. Hayır
13. Cevabınız EVET ise yakınlık derecesi nedir.

    1. Anne 2. Baba 3.Kardeş 4. Diğer.....
14. Sistemik başka bir hastalığınız (diyabet, tansiyon, kalp hastalığı vs) var mı?

    1. Evet 2. Hayır

EK-5. (devam) Anket Formu

15. Cevabınız EVET ise ne tür hastalığınız var.

1)Diabet (şeker hastalığı)
2)Gut
3)Hipertansiyon
4)Böbrek Hastalıkları
5)Karaciğer Hastalıkları
6)Kanser
7)Crohn's Hastalığı
8)Diğer Kardiyovasküler Hastalıklar
9)Diğer……

16. Düzenli olarak kullandığınız bir ilaç/ilaçlar var mı?

1. Evet (Aşağıdaki tabloyu doldurunuz.) 2.Hayır			
İlaç adı	Kullanma nedeni	Kullanma sıklığı	Kullanma süresi

II. BÖLÜM-BESLENME ALIŞKANLIKLARININ SAPTANMASI

1. Günde kaç öğün yemek yersiniz? (……ara, ……..…..ana)
2. Öğün atlar mısınız? 1- Evet 2- Hayır 3- Bazen
3. Cevabınız evet veya bazen ise genelde hangi öğünü atlarsınız?
   1- Sabah 2- Öğle 3-Akşam
4. Öğün atlamanızın nedeni nedir?
   1- alışkanlıklarıma uymuyor
   2- zamanım olmuyor
   3-fazla geliyor
   4-canım istemiyor
   5-diğer……
5. Yemeklerinizi nasıl tüketirsiniz?
   1. Tuzsuz 2. Az Tuzlu 3. Normal 4. Tuzlu
6. Yemeklerinizin tadına bakmadan önce tuz atma alışkanlığınız var mı?
   1. Evet 2. Hayır
7. Günlük su tüketiminiz ne kadardır?

Günlük su tüketimi(mL/gün)……

EK-5. (devam) Anket Formu

8. Günlük toplam sıvı alımınız ne kadardır?

Günlük toplam sıvı alımı(mL/gün)……..

9. Süt ürünlerini tam, yarım yağlı veya yağsız olarak hangisini tercih edersiniz?

a. Tam yağlı süt ürünleri

b. Yarım yağlı süt ürünleri

c. Yağsız süt ürünleri

10. Et v et ürünlerini yüksek, orta veya az yağlı olarak hangisini tercih edersiniz?

a. Yüksek yağlı

b. Orta Yağlı

c. Az yağlı

11.Herhangi bir diyet uyguluyor musunuz?

1- Evet 2- Hayır

12. Kullandığınız bir vitamin/mineral suplemanı var mı?

1.Evet (Aşağıdaki tabloyu doldurunuz.) 2. Hayır			
Vitamin/Mineral	Kullanma nedeni	Kullanma sıklığı	Kullanma süresi

EK-5. (devam) Anket Formu

III. BÖLÜM-ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Vücut Ağırlığı (kg)	
Boy Uzunluğu (cm)	
BKI (kg/m^2)	
Bel Çevresi (cm)	
Kalça Çevresi (cm)	
Bel/Kalça Oranı	
Boyun Çevresi (cm)	
Vücut Yağ Oranı (%)	
Vücut Kas Kütlesi (kg)	
Vücut Su Oranı (%)	

IV. BÖLÜM-BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Analit		**Analiz Örneği**
Total kolesterol	(mg/dL)	Serum
LDL-K	(mg/dL)	Serum
HDL-K	(mg/dL)	Serum
Trigliserit	(mg/dL)	Serum
CRP	(mg/L)	Serum
Açlık kan glikozu	(mg/dL)	Serum
Açlık insülini	(µIU/mL)	Serum
Adiponektin	(µg/mL)	Serum
Fosfor	(mg/dL)	Serum
Kalsiyum	(mg/dL)	Serum
Hs-Troponin	(ng/mL)	Serum
Fetuin-A	(ng/mL)	Serum

EK-5. (devam) Anket Formu

V. BÖLÜM- BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜNLÜK)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi: …… mL
Filtre kahve:…….. mL

EK-5. (devam) Anket Formu

V. BÖLÜM- (DEVAM) BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜNLÜK)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…….. mL

EK-5. (devam) Anket Formu

V. BÖLÜM- (DEVAM) BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜNLÜK)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…… mL

EK-5. (devam) Anket Formu

VI. BÖLÜM-BESİN TÜKETİM SIKLIĞI SAPTAMA FORMU

Besinler	Her gün	Haftada 3-5	Haftada 1-2	15 günde 1	Ayda 1	Hiç	Ölçü	Ağırlık (g)
Süt								
Tam yağlı süt								
Yarım yağlı süt								
Yağsız süt								
Süt Ürünleri								
Yağlı beyaz peynir								
Yarım yağlı beyaz peynir								
Az yağlı beyaz peynir								
Kaşar peyniri çeşitleri								
Tam yağlı yoğurt								
Yarım yağlı yoğurt								
Süzme yoğurt (ty)								
Tam yağlı ayran								
Yarım yağlı ayran								
Tam yağlı kefir								
Yarım yağlı kefir								
Diğer (……)								
Et ve Et Ürünleri								
Yağlı dana eti								
Yağsız dana eti								
Koyun eti								
Sakatatlar								
Derili tavuk								
Derisiz tavuk								
Derili hindi								
Derisiz hindi								
Yüksek yağlı balık (……)								
Az yağlı balık (……..)								
İşlenmiş balık (……..)								
Yumurta								
Diğer (……)								
Meyveler								
Taze meyve								
Kuru meyve								
Sebzeler								
Sarımsak								
Soğan								
Domates								
Karışık salata								
Diğer sebzeler								
Yağlı Tohumlar								
Tuzsuz yağlı tohumlar								
Tuzlu yağlı tohumlar								
Tahıllar								
Tatlandırılmış tahıllar								
Tatlandırılmamış tahıllar								
Beyaz pirinç								
Esmer pirinç								
Bulgur								
Beyaz makarna								
Esmer makarna								

EK-5. (devam) Anket Formu

Besinler	Her gün	Haftada 3-5	Haftada 1-2	15 günde 1	Ayda 1	Hiç	Ölçü	Ağırlık (g)
Kurubaklagiller								
Ekmek								
Beyaz ekmek								
Esmer ekmek								
Kepekli ekmek								
Tam buğday unundan ekmek								
Tam yulaf unundan ekmek								
Tam çavdar unundan ekmek								
Çok tahıllı ekmek								
Mısır ekmeği								
Beyaz tost ekmeği								
Sandviç ekmeği								
Pasta, Tatlı ve Şeker								
Pasta								
Tatlı								
Çikolata								
Cips								
Toz şeker								
Bal/reçel								
Yağlar								
Zeytinyağı								
Tereyağı								
Ayçiçek yağı								
Mısırözü yağı								
Fındık yağı								
Margarin								
Kuyruk yağı								
Kanola yağı								
Soya yağı								
Diğer (……)								
İçecekler								
Su								
Soda								
Kola								
Meyve suları								
Çay								
Bitki çayları								
Filtre kahveler								
Türk kahvesi								
Diğer kahveler (……)								
Alkollü içecekler								
Bira								
Şarap								
Likör								
Diğer (……)								

EK-5. (devam) Anket Formu

VII. BÖLÜM-KAFEİN TÜKETİM SIKLIĞI SAPTAMA FORMU

Besinler	Her gün	Haftada 3-5	Haftada 1-2	15 günde 1	Ayda 1	Hiç	Ölçü	Miktar (mL)
Enerji İçecekleri								
Bütün enerji içecekleri								
Alkolsüz İçecekler								
Kola çeşitleri								
Orjinal kola								
Diyet kola								
Pepsi çeşitleri								
Orjinal pepsi								
Diyet pepsi								
Pepsi max								
Kahve								
Soğuk kahve çeşitleri								
Instant								
Espresso								
Kahve aromalı süt								
Sıcak kahve çeşitleri								
Instant (Hazır kahve)								
Espresso								
Türk kahvesi								
Çay								
Soğuk çay								
Sıcak çay çeşitleri								
Siyah çay								
Yeşil çay								
Bitki çayı								
Çikolata								
Çikolata aromalı süt								
Sıcak çikolata								
Sütlü çikolata								
Beyaz çikolata								
Bitter çikolata								
Diğer (……)								

EK-5. (devam) Anket Formu

VIII. MACNEW KALP HASTALIĞI SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ ANKETİ

Aşağıdaki sorulara verilecek cevaplar **son iki haftaya** ilişkindir. Lütfen kutunun içine X işareti koyarak cevabınızı bildiriniz.

1. Son iki hafta boyunca, ne kadar zaman, kendinizi sinirli, sabırsız veya öfkeli hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

2. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi değersiz veya yetersiz hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

3. Son iki hafta boyunca, ne kadar zaman, kendinizi kalp probleminizle meşgul olabilecek kadar güvenli ve emin hissettiniz?

1 ☐ Hiçbir Zaman 2 ☐ Nadiren 3 ☐ Az
4 ☐ Bazen 5 ☐ Sık Sık 6 ☐ Çoğunlukla
7 ☐ Her Zaman

4. Son iki hafta boyunca, ne kadar zaman, kendinizi keyifsiz ve kederli hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

5. Son iki hafta boyunca, ne kadar zaman, kendinizi rahatlamış ve huzurlu hissettiniz?

1 ☐ Hiçbir Zaman 2 ☐ Nadiren 3 ☐ Az
4 ☐ Bazen 5 ☐ Sık Sık 6 ☐ Çoğunlukla
7 ☐ Her Zaman

6. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi yorgun ve halsiz hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

EK-5. (devam) Anket Formu

7. Son iki hafta boyunca, özel yaşantınızla ilgili olarak ne kadar mutlu, hoşnut veya memnunsunuz?

1 ☐ Çoğunlukla Hoşnutsuz, Çoğu Zaman Mutsuz 2 ☐ Genelde Hoşnutsuz, Mutsuz

3 ☐ Biraz Hoşnutsuz, Mutsuz 4 ☐ Genellikle Hoşnut

5 ☐ Genellikle Mutlu 6 ☐ Genellikle Çok Mutlu

7 ☐ Çok Mutlu, ve Memnun

8. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi huzursuz veya tedirgin hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık

4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren

7 ☐ Hiçbir Zaman

9. Son iki hafta boyunca, günlük fiziksel aktivitelerinizi yaparken ne kadar nefes darlığı çektiniz?

1 ☐ Aşırı Nefes Darlığı 2 ☐ Çok Nefes Darlığı 3 ☐ Epeyce Nefes Darlığı

4 ☐ Orta Düzeyde Nefes Darlığı 5 ☐ Biraz Nefes Darlığı 6 ☐ Çok Az Nefes Darlığı

7 ☐ Nefes Darlığı Yok

10. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi ağlayacakmış gibi hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık

4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren

7 ☐ Hiçbir Zaman

11. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi kalp probleminizden öncesine göre daha bağımlı hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık

4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren

7 ☐ Hiçbir Zaman

12. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, sosyal veya ailenizle ilgili aktivitelerinizi gerçekleştirmede kendinizi yetersiz hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık

4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren

7 ☐ Hiçbir Zaman

EK-5. (devam) Anket Formu

13. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, diğer kimselerin size olan güveninin kalp probleminizden öncesi gibi olmadığını hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

14. Son iki hafta boyunca, günlük aktivitelerinizi yaparken ne kadar sıklıkta, göğüs ağrısı çekmektesiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

15. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizden emin olmadığınızı veya kendinize olan güveninizde azalma olduğunu hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

16. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, bacaklarınızda ağrı ve yorgunluk hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

17. Son iki hafta boyunca, kalp probleminizin sonucu olarak, egzersiz veya spor yaparken ne kadar limitlisiniz?

1 ☐ Aşırı Derecede Limitli 2 ☐ Çok Limitli 3 ☐ Epeyce Limitli
4 ☐ Orta Derecede Limitli 5 ☐ Biraz Limitli 6 ☐ Az Limitli
7 ☐ Limitsiz

18. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi endişeli ve korkulu hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

19. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi şaşkın veya sersemlemiş gibi hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

EK-5. (devam) Anket Formu

20. Son iki hafta boyunca, kalp probleminizin sonucu olarak, ne kadar sıklıkta, kendinizi kısıtlı ya da limitli hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

21. Son iki hafta boyunca, ne kadar fiziksel aktivite veya egzersiz yapmanız gerektiği hakkında, kendinizi ne kadar sıklıkta, endişeli hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

22. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, ailenizi size karşı aşırı koruyucuymuş gibi hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kendinizi diğer kişiler üzerinde yükmüş gibi hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

23. Son iki hafta boyunca, kalp probleminizin sonucu olarak, ne kadar sıklıkta, kendinizi diğer kişilerle birlikte yapılan işlerden ayrı tutulmuş hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

24. Son iki hafta boyunca, kalp probleminizin sonucu olarak, ne kadar sıklıkta, kendinizi sosyalleşmede yetersiz hissettiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

25. Son iki hafta boyunca, kalp probleminiz nedeniyle, fiziksel yönden ne kadar kısıtlı veya limitlisiniz?

1 ☐ Her Zaman 2 ☐ Çoğunlukla 3 ☐ Sık Sık
4 ☐ Bazen 5 ☐ Az 6 ☐ Nadiren
7 ☐ Hiçbir Zaman

EK-5. (devam) Anket Formu

26. Son iki hafta boyunca, ne kadar sıklıkta, kalp probleminizin cinsel hayatınızı limitlediğini veya engellediğini hissetmektesiniz?

1 Her Zaman 2 Çoğunlukla 3 Sık Sık
4 Bazen 5 Az 6 Nadiren
7 Hiçbir Zaman Cevapsız

IX. BÖLÜM-FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler; zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. **Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi Şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?**
   Haftada___gün
   ☐Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. →(3.soruya gidin.)
2. **Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**
   Günde ___ saat
   Günde ___ dakika
   ☐Bilmiyorum/Emin değilim
   Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. 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 aktiviteleri düşünün.
3. **Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük tasıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? (Yürüme hariç)**
   Haftada___gün
   ☐Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. →(5.soruya gidin.)

EK-5. (devam) Anket Formu

4. **Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**

   Günde ___ saat

   Günde ___ dakika

   ☐Bilmiyorum/Emin değilim

   Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. **Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?**

   Haftada___gün

   ☐Yürümedim. →(7.soruya gidin.)

6. **Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?**

   Günde ___ saat

   Günde ___ dakika

   ☐Bilmiyorum/Emin değilim

   Son soru, geçen 7 günde hafta içinde otururak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde otururak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. **Geçen 7 gün içerisinde, günde otururak ne kadar zaman harcadınız?**

   Günde ___ saat

   Günde ___ dakika

   ☐Bilmiyorum/Emin değilim

EK-5. (devam) Anket Formu

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (15. Gün)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi: …… mL
Filtre kahve:…….. mL

EK-5. (devam) Anket Formu

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (30. Gün)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…….. mL

EK-5. (devam) Anket Formu

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (45. Gün)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…….. mL

EK-5. (devam) Anket Formu

BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜNLÜK)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…… mL

EK-5. (devam) Anket Formu

(DEVAM) BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜNLÜK)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…… mL

EK-5. (devam) Anket Formu

(DEVAM) BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜNLÜK)

ÖĞÜNLER	BESİN ADI VE MİKTARI	BESİNLER VE İÇİNDEKİLER
SABAH		
KUŞLUK		
ÖĞLE		
İKİNDİ		
AKŞAM		
GECE		

İçecekler:
Su……mL
Gazlı içecekler……mL
Soda: ……mL
Çay:…… mL
Türk Kahvesi:…… mL
Filtre kahve:…… mL

EK-6. Bazı biyokimyasal parametreler için referans aralıkları

Analit	Analiz Örneği	Normal Değer	Birim
Total kolesterol	Serum	<200	(mg/dL)
LDL-K	Serum	<130	(mg/dL)
HDL-K	Serum	>40 (Erkek) >50 (Kadın)	(mg/dL)
Trigliserit	Serum	<150	(mg/dL)
CRP	Serum	<1	(mg/L)
Açlık kan glikozu	Serum	74-100	(mg/dL)
Açlık insülini	Serum	1,9-23	(µIU/mL)
Fosfor	Serum	2,5-4,5	(mg/dL)
Kalsiyum	Serum	8,8-10,6	(mg/dL)
hs-Troponin	Serum	<5	(ng/mL)

EK-7. Fetuin-A ve adiponektin için analiz yöntemleri

Fetuin-A analiz yöntemi

Fetuin-A düzeyleri "Elabscience Biotechnology Inc. Human Fetuin-A ELISA Kit" kiti kullanılarak serumdan Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışılmıştır.

Dilüe etme metodu

Numuneler 1:99 oranında seyreltilmiştir. Kitin protokolünde sonuç vermesini istediğimiz aralığı bilmemiz ve ona göre sulandırma yapmamız gerektiği yazılmaktadır. Bu nedenle 1 µL numune 99 µL seyreltme sıvısı kullanarak standart seyreltme olan 1:99 oranını kullanılmıştır.

Reaktiflerin hazırlanması

1. Kullanımdan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına (18-25 °C) getirilmiştir. Mevcut deney için gerekli stripler ve reaktifler çıkarıldıktan sonra kalan stripler ve reaktifler gerekli koşullarda saklanılmıştır.

2. Yıkama Tamponu: 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 30 mL KONSANTRE Was Buffer 720 mL deiyonize veya distile su ile seyreltildi.

3. Standart çalışma çözümü: 7 EP tüpü alınarak her tüpe 500 µL Referans Standard ve Örnek Seyreltici eklendi. İlk tüpe 600 ng/mL konsantre standart solüsyonundan 500 µL pipetledi ve 300 ng/mL çalışma solüsyonu elde etmek için karıştırıldı. Bu adıma göre önceki tüpten ikinci tüpe solüsyondan 500 uL pipetlendi.

4. Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu: deneyden önce gerekli miktar hesapladı (100 µL/kuyu). 100x Konsantre HRP Konjugatı HRP Konjugat Seyreltici ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltildi. (Konsantre HRP Konjugat Seyreltici = 1;99).

EK-7. (devam) Fetuin-A ve adiponektin için analiz yöntemleri

5. HRP Konjugat çalışma solüsyonu: Deneyden önce gerekli miktar hesapladı (100 µL/kuyu). 100 x Konsantre HRP Konjugatı, HRP Konjugat Seyreltici ile 1 x çalışma solüsyonuna seyreltildi (Konsantre HRP Konjugatı: HRP Konjugat Seyreltici=1;99).

Fetuin-A çalışma basamakları

1. Plakadaki kuyucuklara 100 µL standart ve serum örneği eklenerek kuyucukların üzeri yapışkan bir bant ile kapatılmış ve 37 °C'de 90 dakika inkübe edilmiştir.
2. Kuyucuklar yıkanmadan her bir kuyucuk içerisindeki sıvı uzaklaştırılmıştır. Her kuyucuğa 100 µL biyotin-antikoru (Biotinylated Detection Ab) eklenerek 37 °C'de 1 saat inkübe edilmiştir.
3. Kuyucuklar boşaltılıp, her kuyucuğa 350 µL 1x yıkama tamponu eklenerek 1 dakika bekletildikten sonra tekrar boşaltılmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır.
4. Her bir kuyucuğa 100 µL HRP Conjugate çözeltisi eklenerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
5. Kuyucuklar boşaltılıp, yıkama işlemi 3. Basamakta gerçekleştirildiği gibi 5 kez tekrarlanmıştır.
6. Her bir kuyucuğa 90 µL Substrat reaktifi eklenerek, plaka yapışkan bir bantla kapatılmış ve karanlık bir ortamda15-30 dakika 37 °C'de inkübe edilmiştir.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL Durdurma Çözeltisi ilave edilmiştir.
8. Mikroplaka okuyucular 450 nm'ye ayarlanarak her kuyunun optik yoğunluğu bir okuma ile tek seferde sonuçlar alındı.

Çalışılan fetuin-A standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak örneklerdeki fetuin-A düzeyleri belirlenmiştir.

<u>Adiponektin analiz yöntemi</u>

Fetuin-A düzeyleri "Elabscience Biotechnology Inc. Human ADP/Acrp30 (Adiponectin) ELISA Kit" kiti kullanılarak serumdan Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışılmıştır.

EK-7. (devam) Fetuin-A ve adiponektin için analiz yöntemleri

Dilüe etme metodu

2000 kat dilüe etme işlemi 2 adımda gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta 2 µL numune 78 µL seyreltme sıvısı kullanılarak 40 kat seyreltilmiştir. İkinci basamakta ise bu seyreltilmiş numuneden alınan 2 µL numune 98 µL seyreltme sıvısı kullanılarak 2000 kat dilüe edilmiş numune elde edilmiştir.

Reaktiflerin hazırlanması ve Adiponektin çalışma basamakları

Reaktiflerin hazırlanması ve adiponektin çalışma basamakları yukarıda belirtilen fetuin-A analizindeki bu basamaklar ile aynı şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çalışılan adiponektin standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak örneklerdeki adiponektin düzeyleri belirlenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Soyadı, adı : İÇER, Mehmet Arif

Uyruğu :T.C.

Eğitim Derecesi	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet Tarihi**
Doktora	Gazi Üniversitesi/Beslenme ve Diyetetik	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Beslenme ve Diyetetik	2018
Lisans	Erciyes Üniversitesi/Beslenme ve Diyetetik	2014
Lise	Mehmet Adnan Özçelik Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi, Yıl	**Çalıştığı Yer**	**Görev**
2015- devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Gör.
2014-2015	Amasya Üniversitesi	Araştırma Gör.

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Icer, M. A. and Yıldıran, H. (2021). Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clinical Biochemistry*,88, 1-10.

2. Icer, M. A., Arslan, N. and Gezmen-Karadag, M. (2021). Effects of vitamin E on neurodegenerative diseases: an update. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 81, 21-33.

3. Icer, M. A. and Tek, N. A. (2021) Effects of Red Pepper, Ginger, and Turmeric on Energy Metabolism: Review of Current Knowledge. *Alternative therapies in health and medicine*, AT6422.

4. Icer, M. A. and Yıldıran, H. (2020). Effects of nutritional status on serum fetuin-A level. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(11), 1938-1946.

5. Icer, M. A. and Gezmen-Karadag, M. (2018). The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical biochemistry*, 59, 17-24.

6. Icer, M. A., Gezmen-Karadag, M. and Sozen, S. (2018). Can urine osteopontin levels, which may be correlated with nutrition intake and body composition, be used as a new biomarker in the diagnosis of nephrolithiasis?. *Clinical Biochemistry*, 60, 38-43.

7. Icer, M. A. and Gezmen-Karadag, M. (2019). The potential effects of dietary food and beverage intakes on the risk of kidney stone formation. Revista de Nutrição, 32.

8. Icer, M. A. and Sanlier, N. (2017). A Review: Pharmacological Effects of Licorice (Glycyrrhiza glabra) on Human Health. *International Journal of Basic and Clinical Studies (IJBCS)*, 6(1), 12-26.

9. İçer, M. A. and Gezmen-Karadağ, M. (2018). Böbrek Taşı Olan Hastalarda Beslenme Durumunun PRAL Düzeyine Etkisinin Belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(4), 1-9.

10. Yörüsün, T. Ö., Koçyiğit, E. K., İçer, M. A., Bozkurt, O. and Köksal, E. (2017). Okul Öncesi Çocuklarin Sağlıklı Besin ve Aktivite Seçimleri ile Vücut Ağırlığı İlişkisi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 19-26.

11. Icer, M. A and Gezmen Karadağ, M. (2017, 9-12 Mayıs). *Nutrition Factor in Kidney Stone Formation: Cranberry Fruit.* Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, Konya.

12. Icer, M. A., Gezmen Karadağ, M. and Yıldıran, H. (2017, 9-12 Mayıs). *Can Bitter Melon be Used in the Treatment of Diabetes Mellitus?* Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi, Konya.

13. Gezmen Karadağ, M. and Icer, M. A. (2017, 29 Haziran-1Temmuz). *Böbrek Taşı Oluşumunda Kafein Alımının Rolü.* I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, Aydın.

14. Icer, M. A. and Gezmen Karadağ, M. (2017, 29 Haziran-1Temmuz). *Böbrek Taşı Oluşumunda Sebze/Meyve Tüketiminin Rolü.* I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, Aydın.

15. Karagöz, M. F., Gezmen Karadağ, M. and Icer, M. A. (2017, 29 Haziran-1Temmuz). *Diyetsel Biyoaktif Bileşiklerin Histon Asetilasyonu Üzerine Etkisi.* I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, Aydın.

16. Icer, M. A. and Gezmen Karadağ, M. (2017, 16-18 November). *The Role of Vitamin D Deficiency in Obesity.* World Congress on Nutrition and Obesity Prevention Source, Barcelona, Spain.

17. Icer, M. A. and Gezmen Karadağ, M. (2017, 16-18 November). *The Role of The Body Weight in The Renal Stone.* World Congress on Nutrition and Obesity Prevention Source, Barcelona, Spain.

Hobiler

Seyahat etmek, kitap okumak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...