

# Krill Yağı Desteği ve Yeni Bilimsel Kanıtlar

## *Krill Oil Supplementation and New Scientific Evidences*

Kübra Tel Adıgüzel<sup>1</sup>, Kübra Işgın<sup>1</sup>, Gülden Pekcan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Krill yağı, okyanuslarda yaşayan "Euphausia Superba" canlısından elde edilen, çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin bir üründür. Olası yararlarından ötürü son yıllarda bilim insanları tarafından ilgi odağı haline gelmiştir. İçeriğinde eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi yağ asitlerinin yanı sıra önemli bir antiinflamatuar ve antioksidan olan astaksantin ile lipotropik etkili fosfotidil kolin bulunmaktadır. Krill yağı kullanımının antiinflamatuar, antiaterosklerotik etkinlik gösterdiği, glukoz toleransı, mental sağlık, menstrual sorunlar üzerinde olumlu etkide bulunabileceği bildirilmiştir. Tedavi edici dozunun 1-3 g arasında değiştiği, toksik dozu tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen 3 g/gün'den fazla alımının gastrointestinal komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir. Uzun süreli insan çalışmalarına göre ise 1g/gün omega-3 kullanımı olumlu sağlık etkilerinin bulunduğu ve güvenilir sayılabileceği Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından rapor edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Krill yağı, omega-3 yağ asidi, astaksantin

### ABSTRACT

Krill oil is an extract obtained from species of marine, Euphausia Superba. It is rich in polyunsaturated fatty acids. Recently, many observers focused on this oil because of its potential benefits. It contains eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), an antioxidant-antiinflammatory substance astaxantin and a lipotropic substance phosphatidylcholine. It is reported that consumption of krill oil may have anti-inflammatory, anti-atherosclerotic effects and benefits on glucose tolerance, mental health and menstrual cycle problems. It is reported that recommended dose is 1-3 g/day. Toxic dose has not been determined, but consumption more than 3 g/day may have gastrointestinal complications. European Food Safety Authority (EFSA) reported that according to long-term human studies 1 g/day omega-3 consumption has benefits on human health and it is considered as safe.

**Keywords:** Krill oil, omega-3 fatty acids, astaxantin

### GİRİŞ

Krill yağı, okyanuslarda yaşayan "Euphausia Superba" canlısından elde edilen, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) da dahil, n-3 yağ asitlerinden oldukça zengin bir yağdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından güvenli olarak tanımlanırken, Avrupa Birliği tarafından da "Yeni Besin" olarak tanımlanmıştır. Krill yağı, n-3 yağ asitleri, yağda çözünebilir antioksidan bir karotenoid olan astaksantin, A vitamini, E vitamini, fosfolipidler yanında çok çeşitli yağ asitlerinden oluşmaktadır (1,2). Krill yağının ana içeriğinde fosfolipidler ( $\geq 42.0$  g/100 g), EPA (C20:5,  $\geq 14.2$  g/100 g) ve DHA'dan (C22:6,  $\geq 8.5$  g/100 g) oluşan omega 3 yağ asitleri ( $\geq 26.5$  g/100 g) ve doymuş yağ asitleri ( $25.0 \pm 5$  g/100 g) bulunmaktadır.

Esterifiye astaksantin içeriği ise 1.000-1.500 mg/kg aralığındadır (3).

Krill yağı içerisindeki n-3 yağ asitleri fosfolipidlere tutunduğundan, diğer deniz kaynaklı n-3 yağ asidi kaynaklarından farklılık göstermektedir. Ayrıca, doğal yapısında bulunan güçlü bir antioksidan olan astaksantin sayesinde, kuvvetli stabilizeye ve antioksidan etkiye sahiptir. Krill yağı hem prelinik hem de klinik çalışmalar ile kronik kullanım için uygun bulunurken, dislipideminin düzeltilmesi, kronik inflamatuvar hastalıklar ve kognitif bozukluklarda etkilidir (4). Bu derlemenin amacı, krill yağı ile balık yağı arasındaki farklılıkların ve krill yağının sağlık üzerine etkilerinin incelenmesidir.

### İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Kübra Tel Adıgüzel

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: dyt.kubra@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.09.2015

Kabul tarihi/Accepted: 30.11.2015

## Krill ve Balık Yağı

Hem balık yağı, hem de krill yağı EPA ve DHA gibi çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek miktarlarda içermektedir ancak bu yağlar farklı formlarda bulunmaktadır. Balık yağındaki EPA ve DHA trigliserit formunda iken, krill yağında bu yağ asitleri temel olarak fosfolipid formundadır (5). Krill yağının DHA içeriği balık yağına benzer orandadır ancak EPA içeriği daha yüksektir (1). Maki ve arkadaşlarının (6) araştırmasında farklı kaynaklardaki n-3 yağ asitlerinin emilim etkinliği incelenmiş ve Krill yağındaki EPA ve DHA'nın en az ringa yağındaki EPA ve DHA kadar emildiği saptanmıştır.

Krill yağının biyoyararlılığı hakkında yapılan araştırmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar yer almaktadır. Maki ve arkadaşları (6) krill yağı ve balık yağı arasında biyoyararlılık farkı bildirmezken, farklı iki araştırmada (7,8) krill yağının balık yağına göre 1.6 kata kadar daha yüksek biyoyararlılığa sahip olduğu gösterilmiştir.

Ulven ve arkadaşlarının (7) araştırmasında normal veya hafif yüksek kan kolesterol/trigliserit düzeyi olan 117 erkek ve kadına yedi hafta boyunca 3 g krill yağı veya 1.8 g balık yağı uygulanmıştır. 0.543 g/gün EPA ve DHA içeren krill yağı ile 0.864 g/gün EPA ve DHA içeren balık yağı plazma EPA ve DHA oranını aynı derecede arttırmış, krill yağının balık yağına göre 1.59 kat daha yüksek biyoyararlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.

Krill yağının içeriğindeki astaksantin, deniz canlılarında özellikle de somon balıklarında bulunan turuncu-pembe bir karotenoiddir. İnsanlar normal yaşantılarında diyet kaynaklarından

astaksantin alırlar. Astaksantin sağlığa olan olumlu etkileri antioksidan ve anti-inflamatuvar olması ile ilişkilidir (9-11). İnsanlarda astaksantin birçok olumlu etkisi vardır. Bunlar arasında membranlarda çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunun inhibisyonu, UV ışınlarının ciltteki zararlı etkilerinin azaltılması, aşırı inflamatuvar yanıtların baskılanması, karsinogenezin kontrolü, peptik ülser oluşumunun engellenmesi ve iyileştirilmesi, yaşlanmanın ve yaşa bağlı hastalıkların yavaşlatılması, karaciğer, kalp, göz, eklem ve prostat sağlığının korunması yer almaktadır (12,13). Tablo 1'de krill ve yağlı balık somonun yağ ve yağ asidi içeriği verilmiştir.

## Krill Yağının Sağlık Üzerine Etki Mekanizması

Krill yağının olumlu etkileri EPA ve DHA içeriğinden ileri gelmektedir. Bir çok araştırma n-3 yağ asitleri tüketiminin artırılması ile antitrombotik, anti-aritmik, anti aterosklerotik ve anti-inflamatuvar etkide artış olduğunu ortaya koymuştur (14,15).

Fosfatidilkolin de kendi başına homosistein düzeyini iyileştirici, karaciğer hastalıklarını iyileştirici ve solunum distressini azaltıcı etkilere sahiptir (16).

Astaksantin, oksidatif hasarın önlenmesi, lipid peroksidasyonunun engellenerek membran yapılarının korunması, immün sistem işlevlerinin kuvvetlendirilmesi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi görevlere sahiptir. Bunu hem hücre membranının içinde hem de dışında kalmasını sağlayan kendine has yapısı sayesinde gerçekleştirir (17).

**Tablo 1.** Krill ve yağlı balık somonun yağ ve yağ asidi içeriği (1)

Lipid	Krill	Somon
Total lipid (g/100g)	1.50	5.93
Doymuş yağ asidi (%)	26.1	21.1
14:0	4.9	4.5
16:0	18.8	12.7
18:0	1.0	3.5
Tekli doymamış yağ asidi (%)	24.2	36.0
16:1 (n-7)	4.9	8.5
18:1 (n-9)	16.4	20.3
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	48.5	33.6
18:2 (n-6)	3.3	6.5
18:3 (n-3)	1.1	2.6
20:4 (n-6)	0.5	2.2
20:5 (n-3) EPA	17.4	7.2
22:6 (n-3) DHA	12.4	11.1
Kolesterol (mg/100g)	66.1	4

Astaksantin güçlü bir antioksidan ve anti-inflamatuvar olduğu hem hayvan araştırmalarında hem de insan araştırmalarında gösterilmiştir. Oksidatif stres ve inflamasyon aterosklerotik hastalıklarda belirgin olduğundan, astaksantin bu hastalıklarda potansiyel bir terapötik ajandır (18).

### **Mental Sağlık Üzerine Etkisi**

Deniz balığı ve deniz ürünlerinin tüketilmesi akıl sağlığının korunması, nörodejeneratif sürecin azaltılması, bilişsel kapasitenin korunması amacıyla birçok medikal otorite tarafından uzun süredir önerilmektedir. Bu besinlerin tüketimi ile sağlanan nörolojik yarar, n-3, n-6 çoklu doymamış yağ asitleri ve antioksidanların yeterli miktarda alınması ile ortaya çıkar (19). Ayrıca n-3 yağ asitlerinin beyinde asetilkolin düzeyini, nöroplastisiteyi ve sinaptik vezikül yoğunluğunu arttırdığı bilinmektedir (20).

Marzo ve arkadaşları (21) obez sıçanlarda yaptıkları araştırmada, krill yağı ve balık yağının beyinde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerine olan etkilerini incelemiştir. Sadece krill yağının beyin fosfolipidlerindeki DHA miktarını önemli derecede arttırdığı bulunmuştur. Wibrand ve arkadaşlarının (22) araştırmasında ise krill yağının bilişsel işlevler ve depresyon benzeri davranışlar üzerindeki etkisi sıçanlarda incelenmiş ve bu etkiler trisiklik antidepresan olan imipramin ile karşılaştırılmıştır. Yedi hafta destek yapılması ile krill yağının imipramine benzer şekilde antidepresan etki gösterdiği, bilişsel işlevlere katkı sağladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Konagai ve arkadaşları da (23) krill yağının beyin işlevleri üzerine olan etkilerini incelemiştir. Yaşları 61-72 yıl aralığında ki 45 erkek, 12 hafta boyunca plasebo (orta zincirli yağ asidi), krill yağı grubu veya sardalya yağı grubuna randomize edilmiştir. Bellek ve hesaplama faaliyetleri esnasındaki serebral kortekste ortaya çıkan oksihemoglobin düzeyi değişiklikleri incelenmiştir. On iki haftanın sonunda yapılan oksihemoglobin incelemelerinde, bellek işlevleri esnasında plasebo grubuna göre krill ve sardalya yağı grubunda daha belirgin değişiklikler izlenmiş, hesaplama işlevleri esnasında ise krill yağı grubunun plasebo grubuna göre daha yüksek oksihemoglobin düzeyi gösterdiği bildirilmiştir.

### **Glukoz Toleransı Üzerine Etkisi**

İnsanlarda insülin direnci üç şekilde ortaya çıkabilir. Bunlar diabetes mellitus tip 2, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozudur. Deniz ürünlerindeki n-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin insülin direncini olumlu yönde etkilediğine dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Deniz ürünlerindeki n-3 yağ asidi kaynağı balık yağı ve krill yağıdır (24).

Ivanova ve arkadaşları (25), tavşanlar üzerinde yaptıkları araştırmada balık yağı ve krill yağının glukoz toleransı üzerindeki etkilerini incelemiştir ve balık yağı ve krill yağı alanların açlık kan glukozu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Balık yağı grubunda intravenöz glukoz tolerans testinin 30. dakikasındaki, krill yağı grubunda ise 60. dakikasındaki kan glukoz düzeyi normale dönmüştür. Bu araştırmanın sonucunda krill yağı ve balık yağı desteğinin insülin duyarlılığında ve sekresyonunda iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir.

### **Antiaterosklerotik Etkinliği**

Krill yağının hipolipidemik etki gösterebileceği, vücut ağırlığı, serum trigliserit, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyini anlamlı ölçüde düşürebildiği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde artış sağlayabileceği rapor edilmiştir (26).

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada krill yağı alımının, araşidonik asit ile elongasyon/desaturaz ürünleri düzeyinin karaciğer ve serumdaki düzeyini balık yağına göre daha anlamlı oranda düşürdüğü, ayrıca krill yağının lipid ve kolesterol sentezindeki ilk adım ürünlerini içeren genlerin ekspresyonunda azalma sağladığı saptanmıştır (27).

Krill yağının serum trigliserit düzeyi yüksek veya sınırda olan bireylerdeki etkisini incelemek amacıyla 300 kişi üzerinde yapılan randomize çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada, katılımcılar beş gruba ayrılmıştır. Çalışma kapsamında 12 hafta boyunca bir gruba plasebo, diğer gruplara 0.5, 1, 2, 4 g/gün krill yağı verilmiştir. Çalışma sonucunda tüm müdahale gruplarında krill yağının LDL ve total kolesterolü etkilemeksizin omega indeksinde yükselme ve trigliserit düzeyinde anlamlı düşüş sağladığı saptanmıştır (28).

Trigliserit düzeyinin normal düzeyde tutulması fizyolojik açıdan önemlidir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) görüşüne göre insan çalışmalarında krill yağının trigliserit düzeyini düzenlediğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (29).

Başka bir çalışmada, hiperlipidemisi olan katılımcıların bir kısmına 100 mg atorvastatin ve 500 mg krill yağı, diğer gruba ise 10 mg atorvastatin ve 375 mg niasin verilmiştir. Çalışma sonunda ise beklenen aksine niasin alan grubun LDL düzeylerindeki düşüş ve HDL düzeyindeki artışın diğer gruba göre daha anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (30). EFSA'nın bu konudaki görüşü ise, mevcut insan çalışmalarına göre krill yağı kullanımının normal HDL düzeyinin sağlanmasında etkili olabileceğine dair yeterli düzeyde veri bulunmadığı yönündedir (31).

Artmış LDL düzeyi (160 mg/dL üzerindeki LDL düzeyi) arterlerin yapı ve işlevlerinde bozulmaya yol açmaktadır. LDL kolesterol düzeyinin normal düzeylerde tutulmasında krill yağının etkili olup olmayacağına dair EFSA görüşü ise insan çalışmalarında bu duruma ilişkin kanıtın bulunmadığı yönündedir (32).

### **Antiinflatuvar Etkisi**

İnflamasyon, aterosklerozis ve eklem hastalıklarının patogenezi ile yakından ilişkilidir ve infektif ve infektif olmayan birtakım durumlara bağlı olarak görülebilir. C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun en yararlı ve ucuz biyogöstergeçlerinden biridir. İnflamasyonun diğer biyogöstergeçleri gibi diurnal varyasyonu yoktur ve stabildir. CRP düzeyi, romatoid artrit ve osteoartrit gibi durumlarda yükselir. Yapılan bir çalışmaya göre günde 300 mg krill yağı alımının inflamasyonu önemli ölçüde önlediği ve 7 ile 14 gün gibi kısa sürelerde artrit semptomlarında azalma sağladığı gözlenmiştir (33).

Krill yağının romatoid artrit üzerindeki etkinliğini saptamak amacıyla fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, deney hayvanları üç gruba ayrılmıştır. 25 gün boyunca bir gruba 0.44 g/100 g EPA+DHA içeren krill yağı diyeti, 2. gruba 0.47 g/100 g EPA+DHA içeren balık yağı diyeti ve 3. gruba da kontrol diyeti verilmiştir. Artrit şiddeti ise klinik olarak incelenmiştir. Krill yağı diyeti kontrol grubu ile kıyaslandığında artrit skorlarında düzelme sağlarken, ilerleyen fazlardaki artrit

durumunda sadece krill yağı kullanımından sonra skorda düşüş sağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca balık yağı kullanımından sonra serum sitokin düzeyinde artış görülürken, krill yağı kullanımından sonra böyle bir durumun gözlenmediği rapor edilmiştir. Sonuçta histopatolojik ve klinik yönden krill yağının artrit tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (34).

Bir başka çalışmada, krill yağı uygulanan farelerde kronik inflamasyon durumunda karnitin döngüsünde düzelme gözlenirken, karaciğer ve mezenterik adipoz dokudaki proinflamatuvar sitokinler üzerinde etkili olmadığı rapor edilmiştir (35).

Krill yağı desteğinin ülseratif kolit üzerine etkinliğinin değerlendirildiği bir hayvan çalışmasında krill yağı uygulamasından sonra ülseratif kolitte koruyucu etkisinin olduğu ve hastalığa bağlı kolon uzunluğunun korunması, oksidatif göstergelerin azaltılması ve histolojik sınıflamada yararlı etkisinin olduğu bildirilmiştir (36).

EFSA'nın eklem sağlığı açısından krill yağı kullanımı konusundaki görüşü, eklem sağlığının ve rahatının sürdürülmesinde krill yağına başvurulabileceği ancak bu durumun kronik eklem hastalıklarında geçerli olmadığı yönündedir (37). Aynı zamanda krill yağının CRP düzeyini düşük düzeyde tutarak eklem işlevlerinin sürdürülmesinde olumlu etkide bulunduğu, romatoid artrit, osteoartrit gibi durumlarda inflamasyonun azaltılmasında etkili olabileceği bildirilmiştir (38). Krill yağı kullanımının kronik hastalıktan kaynaklanan bir eklem hassasiyeti olmaksızın bu tür durumların gözlendiği kişilerde eklemlerde hassasiyet sağladığı rapor edilmiştir (39).

### **Menstruasyon Sorunları Üzerine Etkileri**

Ratlarda yapılan bir çalışmada, diyetteki  $\alpha$ -linolenik asit yetersizliğinin frontal korteksteki dopamin düzeyinde %40-75 oranında bir azalmaya neden olarak aldosteron düzeyinde artış ve beraberinde su tutulumuna yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca n-3:n-6 yağ asitleri oranının fazla olması araşidonik asit gibi proinflamatuvar etkili yağ asitlerinde artışa neden olmakta, bu durumun ise gamma amino-bütirik asit (GABA) düzeyinde azalmaya neden olarak premenstrual sendrom semptomlarını tetiklediği bildirilmektedir (40).

Krill yağı ve balık yağı kullanımının premenstrual semptomlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bireylere 2 g balık yağı veya aynı miktarda krill yağı verilmiştir. Balık yağı kullanan bireylerde vücut ağırlık kazanımı, şişkinlik ve karın ağrısı gibi semptomlarda azalma gözlenirken krill yağı kullanan bireylerde vücut ağırlık kazanımı, meme hassasiyeti, stres, depresyon, eklem ağrıları, karın ağrısı, şişkinlik gibi semptomların şiddetinde anlamlı ölçüde azalma gözlenmiştir (41). Bununla birlikte EFSA, menstrual sorunların giderilmesinde krill yağı kullanımına dair yeterli insan çalışması bulunmaması nedeniyle kesin kanıt bulunmadığını belirtmektedir (42).

### Toksisitesi

EFSA, normal kalp işlevlerinin yürütülmesinde 250 mg/gün EPA ve DHA, normal kan trigliserit düzeyinin sürdürülmesinde 2 g/gün DHA veya 2 g DHA ve EPA, normal kan basıncının sürdürülmesinde 3 g/gün DHA ve EPA alımını önermektedir (43). İngiltere'deki National Diet and Nutrition Survey (NDNS) programından elde edilen besin tüketim verilerine göre önerilen EPA ve DHA miktarı çocuklarda 210 mg/gün, yetişkin erkeklerde 363 mg/gündür ve 97.5 persentildeki aralık ise 490-976 mg/gün arasında değişmektedir (44). Uzun süreli insan çalışmalarında ise 1 g/gün EPA ve DHA alımının kardiyolojik, immünolojik ve nörolojik sağlığın korunmasında yararlı ve güvenilir bir doz olduğu vurgulanmaktadır (45).

Krill yağının subkronik ve genotoksik etkisini incelemek amacıyla 20 rat üzerinde yapılan çalışmada 13 hafta boyunca çalışma grubu diyetten gelen enerji miktarı sabit tutulmak koşuluyla çalışma grubuna farklı oranlarda (enerjinin %1.7, %3.3, %5'i) krill yağı ve kontrol grubuna diyet enerjisinin %8'i olacak şekilde soya fasülyesi yağı verilmiştir. Bu şekilde yapılan çalışma planlamasında en fazla krill yağı alan gruptaki krill yağı miktarı 2.5-5 mg/kg vücut ağırlığına denk gelmekte olup, çalışma sonucunda enerjinin %5'ine kadar oranlarda krill yağı alımının toksik etki göstermediği saptanmıştır (43).

Krill yağı ve balık yağı ile organik kirleticilerin analizinin değerlendirildiği bir çalışmada, krill yağı ürünlerinin önerilen düzeyin altında, balık yağındakinden daha az ve genel ürün profiliyle kıyaslandığında orta düzeyde kirletici içerdiği saptanmıştır (46). Krill yağının toksik dozu bilinmemekle birlikte FDA önerisine göre

3g/gün üzerindeki fazla omega-3 yağ asidi kullanımının kanama, gaz, şişkinlik ve diyare gibi gastrointestinal sorunlara yol açabileceği bildirilmektedir (47). Ayrıca tedavi edici dozunun 1-3 g arasında değiştiği ve günlük 500 mg önerisinin uygun olabileceği vurgulanmaktadır (2).

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Krill yağı, çoklu doymamış yağ asitlerince zengin ve biyoyararlılığı yüksek bir deniz ürünüdür. İçeriğindeki EPA, DHA, astaksantin ve fosfotidilkolin sayesinde antitrombotik, anti-aritmik, anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuvar etki gösterebilmekte, mental sağlık, glukoz toleransı, kalp damar sağlığı, menstrual sorunlar üzerinde olumlu etkide bulunabilmektedir. Yüzey alanının dar olmasından dolayı organik kirleticileri içerme oranı da düşebilmektedir. Ancak tüm olası olumlu etkilerine rağmen, ilgili kuruluşlar tarafından insan çalışmalarının yetersizliği nedeniyle tedavide net olarak kullanımı önerilmediğinden, uzman eşliğinde kullanılması ve konuya ilişkin uzun süreli insan çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Tou JC, Jaczynski J, Chen YC. Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutr Rev* 2007;65:63-77.
2. Monograph: Krill oil: Monograph. *Altern Med Rev* 2010;15:84-86.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to krill oil and maintenance of joint comfort pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10:3003
4. Massrieh W. Health benefits of omega-3 fatty acids from Neptune krill oil. *Lipid Tech* 2008;20:108-111.
5. Winther B, Hoem N, Berge K, Reubsaet L. Elucidation of phosphatidylcholine composition in krill oil extracted from *Euphausia superba*. *Lipids* 2011;46:25-36.
6. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, et al. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res* 2009;29:609-615.
7. Ulven S, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids* 2011;46:37-46.
8. Ramprasath VR, Eyal I, Zchut S, Jones PJ. Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Age (Y)* 2013;28:5-35.
9. Barros MP, Pinto E, Colepicolo P, Pedersen M. Astaxanthin and peridinin inhibit oxidative damage in Fe<sup>2+</sup>-loaded liposomes: Scavenging oxyradicals or changing membrane permeability? *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:225-232.

10. Otton R, Marin DP, Bolin AP, Santos RC, Polotow TG, Sampaio SC, et al. Astaxanthin ameliorates the redox imbalance in lymphocytes of experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2010;186:306–315.
11. Bolin AP, Macedo RC, Marin DP, Barros MP, Otton R. Astaxanthin prevents in vitro auto-oxidative injury in human lymphocytes. *Cell Biol. Toxicol* 2010;26:457–467.
12. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol* 2003;21:210–216.
13. Barros MP, Poppe SC, Souza-Junior T.P. Putative benefits of microalgal astaxanthin on exercise and human health. *Braz J Pharmacognos* 2011;21:283–289.
14. Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* 2013;14:243-251
15. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2014 Aug 20. pii: S1388-1981(14)00165-6. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.010. [Epub ahead of print].
16. Anon. Phosphatidylcholine. *Altern Med Rev* 2002;7:150-154.
17. Ambati RR, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review. *Mar Drugs* 2014;12:128–152.
18. Fassett RG, Coombes JS. Astaxanthin: A potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Mar Drugs* 2011;9:447–465.
19. Barros MP, Poppe SC, Bondan EF. Neuroprotective properties of the marine carotenoid astaxanthin and omega-3 fatty acids, and perspectives for the natural combination of both in krill oil. *Nutrients* 2014;6:1293–1317.
20. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005;35:691–699.
21. Marzo VD, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, et al. Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoylglycerol but not N-acyl ethanolamine levels in the brain of obese Zucker. *Int Dairy J* 2010;20:231-235
22. Wibrand K, Berge K, Messaoudi M, Duffaud A, Panja D, Bramham CR, et al. Enhanced cognitive function and antidepressant-like effects after krill oil supplementation in rats. *Lipids Health Dis* 2013;12:6
23. Konagai C, Yanagimoto K, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Koga Y. Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: a randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin Interv Aging* 2013;8: 1247–1257.
24. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:138-46.
25. Ivanova Z, Bjorndal B, Grigorova N, Roussenov A, Vachkova E, Berge K, et al. Effect of fish and krill oil supplementation on glucose tolerance in rabbits with experimentally induced obesity. *Eur J Nutr* 2014 Oct 15. [Epub ahead of print], doi 10.1007/s00.
26. Devasia T, Kodi GS, Karkal, YR. Efficacy and safety of a combination therapy of atorvastatin and krill oil versus atorvastatin and niacin in dyslipidemia: a randomized, open, and comparator study. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014;3(1):201-205.
27. Tillander V, Bjorndal B, Burri L, Bohov P, Skorve J, Berge RK, et al. Fish oil and krill oil supplementations differentially regulate lipid catabolic and synthetic pathways in mice. *Nutr Metab (Lond)* 2014;11:20.
28. Berge K, Musa-Veloso K, Harwood M, Hoem N, Burri L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglyceride levels. *Nutr Res* 2014; 34(2):126-133
29. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to OptiEFAX™ and maintenance of normal blood concentrations of triglycerides pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10(7):2804.
30. Zhu JJ, Shi JH, Qian WB, Cai ZZ, Li D. Effects of krill oil on serum lipids of hyperlipidemic rats and human SW480 cells. *Lipids Health Dis* 2008;7:30.
31. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to OptiEFAX™ and maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No. 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10(7):2803.
32. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to OptiEFAX™ and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No . 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10(7):2802.
33. Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr* 2007;26(1):39-48.
34. Ierna M, Kerr A, Scales H, Berge K, Griinari M. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:136.
35. Vigerust NF, Bjorndal B, Bohov P, Brattelid T, Svardal A, Berge RK. Krill oil versus fish oil in modulation of inflammation and lipid metabolism in mice transgenic for TNF-alpha. *Eur J Nutr* 2013;52(4):1315-1325.
36. Grimstad T, Bjorndal B, Cacabelos D, Aasprong OG, Janssen EA, Omdal R, et al. Dietary supplementation of krill oil attenuates inflammation and oxidative stress in experimental ulcerative colitis in rats. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(1):49-58.
37. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to collagen hydrolysate and maintenance of joints pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(7):2291.
38. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to EffEXT™ and “helps to support joint function by maintaining low levels. *EFSA Journal* 2012;10(9):2889.
39. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to EffEXT™ and maintenance of normal joint mobility pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2012;10(12):3002.
40. Avila C. The Effect of Nutritional Supplementation on Premenstrual Syndrome. PhD Thesis, 2009, Southern Cross University Lismore.
41. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev* 2003;8(2):171-179.
42. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to ♀EFAX™ and reduction of menstrual discomfort pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013;11(2):3081.
43. Robertson B, Burri L, Berge K. Genotoxicity test and subchronic toxicity study with Superba™ krill oil in rats. *Toxicology Reports* 2014;1:764-776.
44. Safety of ‘Lipid extract from Euphausia superba’ as a novel food ingredient. *The EFSA Journal* 2009;938:1-17.
45. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012;10(7):2815.
46. Bengtson SM, Schlabach M, Nichols PD. A nutritional-toxicological assessment of antarctic krill oil versus fish oil dietary supplements. *Nutrients* 2014;6(9):3382-3402.
47. Cunningham E. Are krill oil supplements a better source of n-3 fatty acids than fish oil supplements? *J Acad Nutr Diet* 2012;112(2):344.