

ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ ve SAĞLIKLA İLİŞKİLERİ

Dr. Nevin TAŞÇI* / Arş. Gör. Sevil BAŞOĞLU*

Çoklu doymamış yağ asitleri, kaynakları ve metabolik ürünlerinin etkinliği yönünden farklı özellik gösterirler. n-3 ve n-6 serileri aynı enzimleri kullanarak farklı eikosanoidlerin yapımında rol alırlar. Bu nedenle, aralarında bir yarış vardır ve birlikte alındıklarında yarış n-3 serisi kazanır. Her iki seriden türeyen eikosanoidlerin damar sertliği, romatizmal artirit ve ülser gibi hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır.

GİRİŞ

İnsanlar ve hayvanlar doymuş ve tek dereceden doymamış yağ asitlerini sentezleyebilirler. Ancak n(w) - 3 ve n(w) - 6 pozisyonundaki çift bağları sentezleyemediklerinden, bu serilerin öncüleri olan linoleik asit (18 : 2, n - 6) ve α - linolenik asite (18 : 3, n - 3) elzem yağ asitleri denilmektedir. Bu yağ asitlerinden türeyen uzun zincirli polienoik yağ asitlerinden eikosanoidler sentezlenmektedir. Son yıllarda bu yağ asitlerinin insan vücudunda önemli işlevleri olduğu öne sürülmektedir. Bu yazıda omega kısaca n - 6 ve n - 3 yağ asitlerinin tanımı ve sağlıkla ilişkileri üzerinde durulacaktır.

KAYNAKLARI

Linoleik asit (LA) esas olarak bitkilerin tohumlarında ve bu tohumlardan elde edilen yağlarda bulunmaktadır. α - Linolenik asit (LNA) ise bitkilerde, LA'ye göre daha sınırlıdır. LNA en yaygın olarak yeşil yapraklı bitkilerin kloroplastlarında, keten tohumu, soya, kolza ve ceviz yağlarında bulunur (1).

Linoleik asitten türeyen araşidonik asitin (AA) (20 : 4, n-6) esas kaynağı hayvansal yağlardır. LNA dan sentezlenebilen eikosapenta-

(*) H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Elemanları.

enoik asit (EPA) (20 : 5, n - 3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) (22 : 6, n - 3) en yoğun olarak deniz ürünlerinde bulunur (1, 2).

ADLANDIRILMASI

Yağ asitlerinin adlandırılması, yağ asiti zincirindeki karboksil veya metil ucuna göre yapılmaktadır. Son yıllarda metil ucuna göre yapılan adlandırma tercih edilmektedir. Yağ asiti zincirinde, zincirin metil ucunda bulunan karbon atomuna «n» veya «w» denilmektedir. Buna göre, n - 6 serisinde «n» veya «w» karbon atomuna 1 denildiğinde ilk çift bağ 6 cı karbondan; n-3 serisinde ise ilk çift bağ 3 cü karbondan başlamaktadır.

METABOLİZMASI

İnsanlar ve hayvanlar n-3 ve n-6 pozisyonundaki çift bağları sentezleyemezler. Bundan dolayı bu yağ asitlerinin öncülleri olan LA ve LNA diyetle alınmalıdır (1 - 6). Organizmada n - 3 ve n-6 yağ asitleri birbirlerine dönüşemezler (7).

n-3 ve n-6 yağ asitleri esas olarak karaciğerde metabolize olur. Bu yağ asitlerinin büyük bir kısmı enerji sağlamak için mitokondriada oksidasyona uğramaktadır (8). Aç bırakılmış farelerin hepatositlerine EPA verildiğinde, 18, 20, 22 karbonlu yağ asitlerine göre EPA'nın % 70'inin, AA in ise % 60'ının okside olduğu saptanmıştır (8, 9). Elzem yağ asitlerinin (EYA) büyük bir kısmı okside olurken çok az bir kısmı da adipoz doku trigiseriderine ve hücre zarı fosfolipidlerinin yapısına girmektedir (1, 4, 10, 11). Yapılan bir çalışmada, açlık durumunda EYA'nın trigliseridlere girişi azalmış, fakat fosfolipidlere girişi etkilenmemiştir (8). EYA yetmezliğinde, n-9 serisinden olan ve elzem olmayan yağ asitlerinin fosfolipidlere girişi artmaktadır (3, 12, 13).

Hücre zarının yapısında, fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin, fosfotidilserin ve fosfotidilinositol olmak üzere 4 tip fosfolipid vardır. Bu moleküllerde fosfolipidlerin yapısında bulunan gliserolün 1 ve 2 ci karbonlarına yağ asitleri, 3 cü karbonuna ise fosfat grubu ile inositol, etanolamin, kolin veya serin bağlanmaktadır. Birinci karbona genellikle doymuş, ikinci karbona ise doymamış yağ asitleri bağlanmaktadır. Hücre zarının akıcılığı fosfolipidlerdeki doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine olan oranına bağlıdır (14). Hücre zarı fosfolipidlerindeki doymamış yağ asitleri esas ola-

rak AA tir. Fosfolipidlerde AA den başka, n-6 serisinin diğer yağ asitleriyle, n-3 serisi yağ asitleri de bulunmaktadır (15). Fosfolipidlerin yağ asiti bileşimi, diyetle alınan yağın tür ve miktarına bağlı olarak değişmektedir (11, 16 - 21). n-3 serili yağ asitlerinin en önemli fizyolojik rolü, hücre zarı bileşiminde yer alarak istenen düzeyde akıcılığı sağlamaktır. Çünkü elektriksel uyarıların başlatılması ve sürdürülmesinde akıcılık çok önemli bir rol oynar (22).

n - 3 ve n-6 serisi yağ asitlerinin daha ileri aşamalarına metabolize olması için yeni çift bağların oluşması ve zincirin uzaması gerekir. Uzama ve çift bağ oluşumu esas olarak karaciğerde gerçekleşir (22). Bu metabolik olaylar platelet (trombosit), endotelial hücreler gibi diğer başka hücrelerde de oluşmaktadır (23).

Linoleik ve linolenik asitin uzaması ve yeni çift bağların oluşumundaki her adım mikrozomlardaki enzim sistemleriyle gerçekleşmektedir (3). Yağ asitlerindeki karbon zincirine çift bağların eklenmesi hayvan ve bitkilerde farklıdır. Hayvanlarda çift bağların eklenmesi karboksil ucun bulunduğu bölgede, bitkilerde ise metil ucun bulunduğu bölgede meydana gelmektedir (3, 24). Uzama olayında yeni karbonun eklenmesi ise karboksil uçtan gerçekleşmektedir (3, 22, 24). Açlık durumunda ve insülin yokluğunda, çift bağ oluşumu ve uzama olayları bozulmaktadır (1, 3).

Çift bağların oluşumu basamaklarında oksijen ve NADPH'a gerek vardır. Uzama basamaklarında ise karbon vericisi olarak Malonil CoA kullanılır ve NADPH reaksiyonda görev alır (3, 25).

Çift bağların oluşumunu sağlayan enzimlerin etkinliği türlere ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Ratlar önemli derecede etkin bir çift bağ yapma mekanizmasına sahiptir (4). Yaşanmayla bu enzimlerin bazılarının etkinliği azalmaktadır. n - 3ve n - 6 yağ asitleri arasında bu enzimler için bir yarış vardır. Bu enzimlerin bazıları n - 3 serili yağ asitlerini n - 6 serilerine tercih etmektedirler (1).

Linoleik ve araşidonik asit metabolizmasında. LNA düzenleyici bir rol oynamaktadır (7, 26). Bunlardan en iyi bilineni şunlardır :

- a) Linoleik asitin araşidonik asite dönüşümü α - linolenik asit tarafından inhibe edilir. Böylece AA ten eikosanoid sentezi azalır.
- b) α - Linolenik asitten oluşan EPA, siklooksijenazın güçlü bir inhibitörüdür. Böylece, AA ten prostanoid yapımında bir azalma olur.

- c) Fosfolipidlerin yapısına girişte AA ile LNA ten sentezlenen polienoik yağ asitleri arasında bir yarış söz konusudur.

Endojen olarak sentezlenen AA, EPA ve DHA daha önce belirtildiği gibi hücre yapısı lipidlerine girmektedir. Diyetle alınan AA, EPA ve DHA da yapısal lipidlere girebilmektedir (1, 4, 10). Diyetle direk olarak alınan bu yağ asitlerinin yapısal lipidlere girişi endojen sentezlenen yağ asitlerine oranla 20 kat daha fazladır (4).

Fazla miktarda LA tüketen vejeteryanların plazma lipidleri ve hücre zarlarındaki LA ve AA düzeyleri vejeteryan olmayanlara göre daha yüksektir. Çünkü yenilebilir bitkisel sıvı yağlar çok az miktarda LNA içermektedir. Yüksek oranda LA tüketimi DHA dan zengin beyin, retina ve testis gibi dokular hariç, diğer dokularda LNA dan EPA ve DHA sentezini baskılayabilmektedir. Buna alternatif olarak yağlı balık ve balık yağında yüksek oranda bulunan EPA ve DHA'nın diyetle alınması ile plazma ve doku lipidlerinde DHA ve EPA düzeyleri yükselmiştir (1). DHA, beyin ve retinanın yapısal lipidlerinin en önemli bileşenidir (1, 22, 27, 28). Yapılan bazı çalışmalarda diyete balık eklendiğinde beyin, karaciğer, böbrek ve kalp lipidlerinde EPA ve DHA da artış gözlenmiştir. Ancak nötrofil ve plateletlere ise fazla miktarda EPA ve DHA bağlanmamıştır (29, 30).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, elzem yağ asitlerinin dokularda tutulması ve dağılımı farklılık göstermiştir. Kahverengi yağ dokusu, karaciğer, adrenal korteks önemli derecede elzem yağ asiti tutarken, yüksek metabolik aktivite veya turnover gösteren gastrik ve intestinal mukoza, diyafram ve kemik iliği gibi dokularda ise daha az tutulmuştur (18, 31 - 34).

EİKOSANOİDLER

Araşidonik asit ve diğer 20 karbonlu çok dereceden doymamış elzem yağ asitlerinden eikosanoidler sentezlenmektedir. Eikosanoidler 2 sınıf altında incelenebilir (3, 22) :

1. Siklooksijenaz yoluyla oluşan prostanoidler (Prostaglandin : PG, Prostaglandin : PGI, Tromboksan : TX)
2. Lipoksijenaz yoluyla oluşan lökötrienler (LT).

Dihomo- γ -Linolenik asitten 1. grup prostanoidler ile 3. grup lökötrienler, AA ten 2. grup prostanoidler ile 4. grup lökötrienler,

EPA dan ise 3. grup prostanoidler ile 5. grup lökötrienler sentezlenmektedir.

Hücre zarı fosfolipidlerinin bileşiminde en yoğun bulunan yağ asiti AA tir. Bu yağ asiti fosfolipidlerde esterleşmiş olarak kalırsa eikosanoidlerin sentezinde öncül olarak görev yapamaz. Bu nedenle AA serbest hale geçmelidir (35). AA in serbest hale geçmesini Fosfolipaz A₂ aktive eder (22, 35). Bu enzimin inhibisyonu durumunda AA serbest kalamayacağından eikosanoidlerin sentezi de inhibe olmaktadır. Mepakrin, glukokortikoidler ve intrasellüler cAMP nin yükselmesi bu enzimi inhibe eder (3, 23). Enzimatik aktivasyon için Ca iyonları gereklidir (36). Fosfalipaz A₂ nin etkisiyle serbest kalan AA siklooksijenaz ve/veya lipoksijenaz enzimlerinin süstratıdır (3, 35) EPA nın da bu enzimatik yollara girebilmesi için serbest hale geçmesi gerekir (9).

Araşidonik Asitten Siklooksijenaz Yoluyla Prostanoidlerin Sentezi :

Araşidonik asitten prostanoid sentezi için siklooksijenaz enzimi gereklidir (Şekil 1). Aspirin ve indometakin bu enzimi inhibe eder (3, 37). Siklooksijenaz AA'yi prostaglandin endoperoksitlerine (PGG₂ ve PGH₂) dönüştürür (35, 38). Kuvvetli bir vazokonstriktör olan ve sulu ortamda dayanıklı olmayan endoperoksitlerin yarı ömrü 37°C de ortalama 5 dakikadır (35). AA endoperoksitlerinden kendiliğinden veya enzimatik yollarla değişik dokularda PGE₂, PGD₂, PGE₂, PGI₂, TXA₂ ürünleri oluşmaktadır (3, 22, 36). Plateletlerde tromboksan A₂ sentetaz etkisiyle TXA₂ sentezlenmektedir. Tromboksan A₂ sentetazı imidizol inhibe etmektedir (3, 35). TXA₂, AA'in plateletlerdeki en önemli metabolitidir. TXA₂ plateletlerde güçlü bir agregasyona, düz kaslarda ise vazokonstriksiyona neden olmaktadır (15, 39). TXA₂ nin yarılanma ömrü 37°C de sulu ortamda 30 sn olup kendiliğinden, dayanıklı bir metabolit olan TXB₂ ye dönüşür (2, 37).

Damar endotelindeki prostasiklin sentetaz ile endoperoksitlerden PGI₂ sentezlenmektedir (40). Çok güçlü bir vazodilatör olan bu metabolit, plateletlerin yaptığı agregasyonu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Bu nedenle PGI₂ ile TXA₂ birbirlerinin endojen antagonistidirler (1, 2). Yarılanma ömrü 3 dk olan PGI₂ dayanıklı ve inaktif bir madde olan 6 - keto - PGE_{1α} ya dönüşür (2). Kısaca söy-

lemek gerekirse; PGG_2 , PGH_2 ve TXA_2 nin yaptığı agregasyonu ve vazokonstriksiyonu PGI_2 önlemektedir (37, 40). TXA_2 ve PGI_2 nin dengelenmiş antagonistik etkisi kanın pıhtılaşmasının başlangıç adımıdır.

Araşidonik asitten sentezlenen TXA_2 gücü bir agregatör ve vazokonstriktör olduğu halde EPA dan sentezlenen TXA_3 ün agregatör ve vazokonstriktör etkisi çok azdır (41). Endoteliumda EPA dan PGI_3 sentezlenmektedir (42). PGI_3 de PGI_2 gibi güçlü bir antiagregan ve vazodilatördür (9).

EPA alımıyla, denge agregasyon aleyhine dönmektedir. Bu durumda prostasiklin ve tromboksan sentezi değişerek platelet agregasyonunda azalma, kanama süresinde uzama meydana gelecektir. Grönland Eskimoları ve Japon balıkçıları arasında, kalp hastalığı insidansının düşük olması, bu toplumların diyetlerinde n-3 yağ asitlerinin esas kaynağı olan balığın diğer toplumlara göre oldukça yüksek oranda tüketilmesine bağlanmaktadır (43 - 45).

Dihomo-8-Linolenik asitin çok az bir kısmı siklooksijenazın sübstratıdır. Bu nedenle dihommo-8-linolenik asitten çok az miktarda endoperoksitler (PGG_1 , PGH_1) sentezlenmektedir. Dihomo-8-linolenik asitten TXA_1 ve PGI_1 sentezlenmez. Bu yağ asiti in vitro olarak platelet zarının fosfolipidlerine girebilmek için AA ile yarışa girmektedir (23). Dihomo-8-linolenik asitten sentezlenen PGE_1 antiagregatördür (46).

Araşidonik Asitten Lipoksijenaz Yoluyla Lökotrienler ve Diğer Ürünlerin Sentezi :

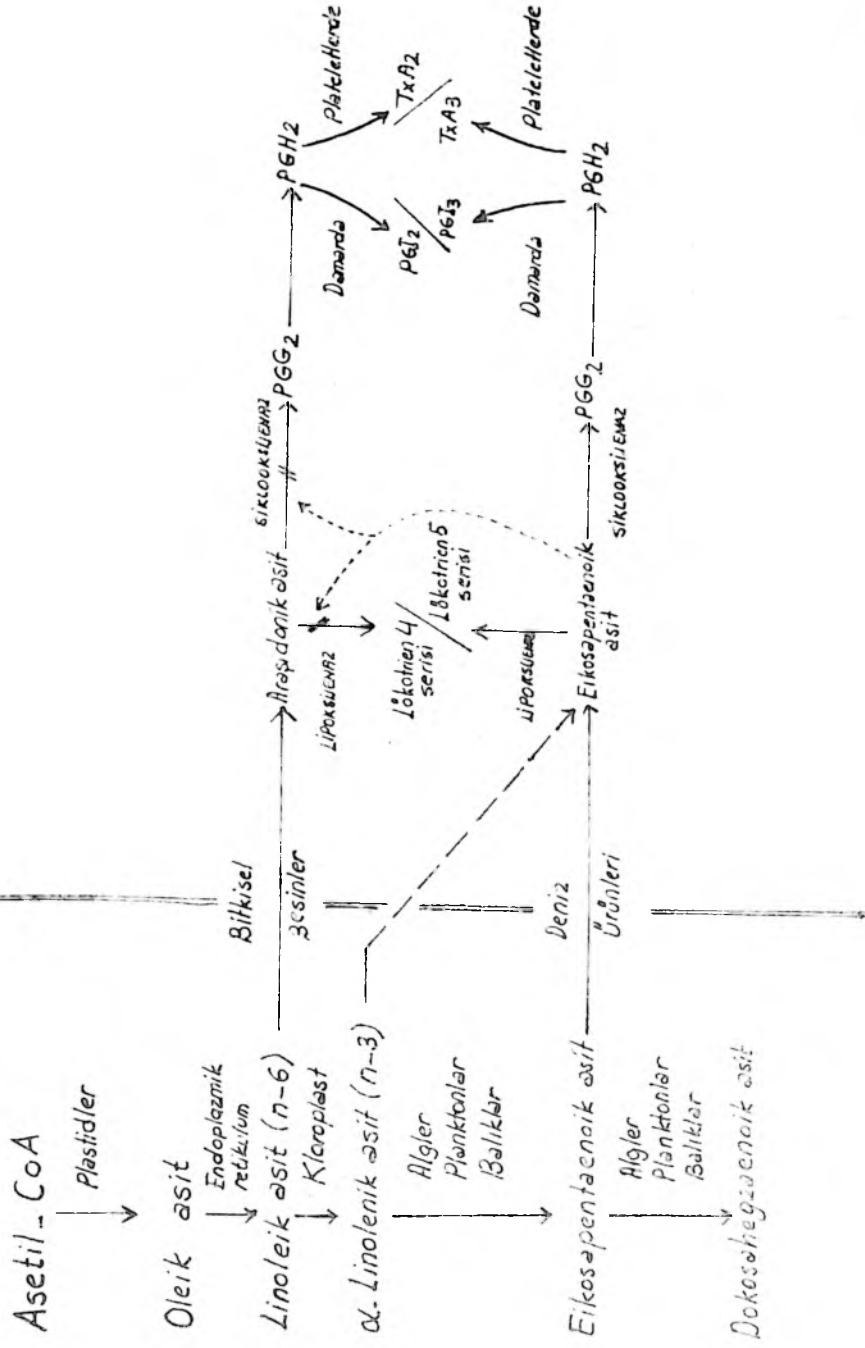
Lökotrienler : Lökotrienler; lökosit, mastositoma hücreleri, makrofaj ve nötrofillerde sentezlenen eikosanoidlerin yeni bulunan bir grubudur. Lökotrienler immünolojik ve immünolojik olmayan uyarılara karşı lipoksijenaz yoluyla sentezlenmektedirler (3, 9).

Öncü yağ asitlerinden lökotrien sentezi için 5-lipoksijenaz gereklidir. Bu enzimi Ca iyonları aktive eder. Aktivasyonu sağlayan diğer etmen ise, hücre zarlarında esterleşmiş olan yağ asitlerinin serbest hale geçmesidir (47). AA ve EPA Δ (5, 6) olefinik bağlara sahip olduklarından 5-lipoksijenaz için iyi bir sübstrattır (48).

5-Lipoksijenaz yoluyla polimorfonükleer (PMN) lökositlerde AA'ten 5-HPETE, EPA'dan ise 5-HPEPE sentezlenmektedir (47,

BITKİLERDEKİ METABOLİZMA

MEMELİLERDEKİ METABOLİZMA



ŞEKİL : n-3 ve n-6 Yağ Asitlerinin Orijini, Metabolik Yolları ve Araşidonik Asit ile Fikosapentaenoik Asitten Elko-sonaidlerin Biyosentezi

43). 5 - HPETE ve 5 - HPEPE insanlarda PMN dehidraz için iyi bir sübstrattır. Dehidraz enziminin etkisiyle 5 - HPETE'den LTA_4 sentezlenmektedir (Şekil 1). Bu ürün dayanıklı değildir ve hidrolaz enziminin etkisiyle LTB_4 'e dönüşmektedir (47, 49). İnsan nötrofillerinde LTB_4 kemotaktik (kimyasal uyarılara cevap veren) bir ajandır (47). Lökosit kemotaksisine nötrofil yapışmasına neden olmaktadır. Bu etkinliğinden dolayı LTB_4 inflamasyona yol açmaktadır (50). Bundan başka LTB_4 agregasyonu uyarır ve nötrofillerde süperoksit yapımına da neden olur (49).

İnsan nötrofilleri ve farelerin mastositoma hücrelerinde 5 - HPEPE'den LTB_5 sentezlenmektedir (9, 51, 52). Yüksek dozda balık yağı tüketimi, ratlarda uzun zincirli n-3 yağ asitlerinden sentezlenen lipoksijenaz ürünlerinde artışa neden olmuştur (53). Balık yağı verilen kişilerin nötrofil ve monositlerinde LTB_4 yapımının, balık yağı verilmeyen kişilerden önemli derecede düşük olduğu bulunmuştur (51, 54). İnsanlarda EPA alımıyla nötrofil kemotaksisi ve yapışması azalmaktadır (54). Çünkü EPA'dan sentezlenen LTB_5 , LTB_4 'e göre biyolojik yönden çok daha az aktiftir (50, 55). EPA alımıyla AA'in kullanımı azalarak LTB_4 yerine daha zayıf kemotaksi ve inflamasyona neden olan LTB_5 sentezinde artış olacaktır (1). Bu durum EPA'nın inflamasyon olayını niçin azalttığını açıklamaktadır (9). Ayrıca EPA, AA ile yer değiştirdiğinden PGE_2 sentezinde de bir azalma olabilir. PGE_2 nin de hayvan ve insanlarda inflamasyon yollarında etkin olduğu bilinmektedir (56).

EPA'dan zengin diyet tüketen toplumlarda, romatizmal artrit, ülseratif kolit ve psoriasis (sedef hastalığı) insidansı düşüktür. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş inflamasyondaki ödemleri EPA azaltmıştır. Bunun nedeni LTB_5 sentezinin artması, PGE_2 sentezinin azalmasıdır (56).

Glutasyon-S-Transferaz enziminin etkisiyle LTA_4 den LTC_4 sentezlenir (3, 49). LTC_4 'den glutamat ve glisinin ayrılmasıyla LTD_4 ve LTE_4 sentezlenmektedir. LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 sisteinil içeren metabolitlerdir. Bunlara «anafilaksin yavaş hareket eden maddeleri» (slow-reacting substance of anaphylaxis, SRS-A) denilmektedir (3, 47). Sisteinil içeren bu lökotrienler, güçlü derecede bronkokonstriktördür, postkapiller venüllerde geçirgenliği artırır ve müküs sekresyonunu inhibe eder, inflammatör ve hipertansif reaksiyonları olan birçok hastalıklarda görev alır (3, 49). Spesifik allerjenlerle

karşı karşıya geldiklerinde astımlı hastaların akciğer dokularından salgılanmaktadır (49).

Lipoksin ve Diğer Ürünler : PMN lökositlerde AA'ten 15-HPETE' de sentezlenmektedir (22, 47). 15-HPETE'den lipoksin A₄ (LXA₄), LXB₄ ve 14, 15-DHETE sentezlenmektedir (47). EPA dan ise 15-HPEPE sentezlenmekte, 15-HPEPE den ise LXA₅ ve LXB₅ sentezlenmektedir (57). Lipoksinlerin etkileri hakkındaki bilgiler çok yetersizdir.

Plateletlerde, lipoksijenazın 12-HPETE ve 12-HETE gibi diğer ürünleri de sentezlenmektedir (15, 58). 12-HPETE plateletlerde, trombaksan sentetaz enzimini inhibe ederken, 12-HETE ise PMN lökositlerde kemotaksise neden olmaktadır (22).

SONUÇ

Bu makalede, EPA ve eikosanoidlerin metabolizması ve meydana gelen metabolik ürünlerin etkinlikleri derlenmiştir. Ancak hala cevaplanmamış çok soru vardır.

Grönland ve Japon balıkçıları arasında kalp hastalığı insidansının düşük olması n-3 serili çoklu doymamış yağ asitlerinden olan EPA üzerindeki ilgiyi arttırmıştır. Diyete EPA eklenmesiyle meydana gelen sonuçlar şöyle özetlenebilir :

- . Salgı arttırıcı PGE₂ metabolitlerinin yapımında bir azalma,
- . Güçlü bir platelet agregatörü ve vazokonstriktör olan TXA₂ de bir azalma,
- . Lökosit kemotaksisi ve yapışmasına neden olan ve inflammasyon yapan LTB₄ de bir azalma,
- . Zayıf bir platelet agregatörü ve zayıf bir vazokonstriktör olan TXA₃ yapımında bir artma,
- . Aktif bir vazodilatör ve platelet agregasyonunun inhibitörü olan PGI₃ yapımında bir artma,
- . Zayıf bir kemotaktik bir ajan olan ve zayıf bir şekilde inflammasyon yapan lökotrien B₅'de bir artma. Böylece, damar sertliği, romatizmal artirit, ülser gibi hastalıkların oluşum riski azalır.

SUMMARY

POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND INTERRELATIONSHIPS WITH HEALTH

Taşçı, N., Başoğlu, S.

Polyunsaturated fatty acids have different characteristics in their resources and the efficiency of metabolic productions W-3 W-6 series of polyunsaturated fatty acids function to produce different eicosonoids using the same enzymes. So, there is a competition between two series of polyunsaturated fatty acids. If they are ingested together, W-3 series of polyunsaturated fatty acids win this competition. It is determined that eicosonoids which are derived from W-3 and W-6 series of polyunsaturated fatty acids are related to different kinds of diseases such as, atherosclerosis, rheumatoid arthritis and ulcer.

KAYNAKLAR

- 1 — Simopoulos, A.P.: W-3 Fatty Acids in Growth and Development and in Health and Disease, Nutr. Today, March/April: 10-19, 1988.
- 2 — Herold, P.M., Kinsella, J.E.: Fish Oil, Consumption and Decreased Risk of Cardiovascular Disease: A Comparison of Findings from Animal and Human Feeding Trails, Am. J. Clin. Nutr., 43: 566, 1986.
- 3 — Martin, D.W., Mayes, P.A., Rodwel, V.A., Granner, D.K.: Harper's Review of Biochemistry, Twentieth Edition, Lange Medical (Publications) Los Altos, California, 1983.
- 4 — Anon: Dietary Fats and Oils in Human Nutrition, FAO Food and Nutrition Series No:20, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 1980.
- 5 — Baysal, A.: Beslenme, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-3, Ankara, 1983.
- 6 — Carter, J.P.: Gamma-Linolenic Acid as a Nutrient, Food Tech., June: 72, 1988.
- 7 — Budowski, P., Crawford, A.A.: α -Linolenic Acid as a Regulator of Metabolism of Arachidonic Acid: Dietary Implication of the Ratio, n-3: n-6 Fatty Acids, Proc. Nutr. Soc. 44: 221, 1985.

- 8 — Christensen, E., Hagve, T.A., Christopherson, B.O.: Mitochondrial and Peroxisomal Oxidation of Arachidonic Acid and Eicosapentaenoic Acid Studies in Isolated Liver Cells, *Biochim. Biophys. Acta.*, 879 : 313, 1986.
- 9 — Weaver, B.J., Holob, B.J.: Health Effects and Metabolism Dietary Eicosapentaenoic Acid, *Prog. Food and Nutr. Science*, 12 : 111, 1988.
- 10 — Zöllner, N.: Dietary Linolenic Acid in Man-An Overview, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 177, 1986.
- 11 — Hagve, T.A., Christopherson, B.O.: Effect of Dietary Fats on Arachidonic Acid and Eicosapentaenoic Acid Biosynthesis and Conversion to C₂₂ Fatty Acids in Isolated Rat Liver Cells, *Biochim. Biophys. Acta.*, 796 : 205, 1984.
- 12 — Call, C., White, H.B., Paoletti, Jr. and R.: Brain Lipid Modifications Induced by Essential Fatty Acid Deficiency in Growing Male and Female Rats, *J. Neurochem.*, 17 : 347, 1970.
- 13 — White, H.B., Galli, C., Paoletti, R.: Brain Recovery From Essential Fatty Acid Deficiency in Developing Rats, *J. Neurochem.*, 18 : 869, 1971.
- 14 — Bardainer, C.D.: Role of Nutrition Lipids in Metabolic Regulation, *Nutr. Rev.*, 46 : 145, 1988.
- 15 — Sprecher, H.: The Metabolism of (n-3) and (n-6) Fatty Acids and Their Oxygenation by Platelet Cyclooxygenase and Lipoxygenase, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 19, 1986.
- 16 — DeTomas, M.E., Mercuri, O., Rodrigo, A.: Effects of Dietary Protein and EFA Deficiency on Liver Δ^7, Δ^6 and Δ^9 Desaturase Activities in the Early Developing Rat, *J. Nutr.*, 110 : 595, 1980.
- 17 — Barzanti, V., Biagi, P.L., Maranesi, M., Turchetta, E.: Effect of Lipids Having Different n-6 and n-3 Fatty Acid Contents on Some Organs and Subcellular Structures of the Rat, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 221, 1986.
- 18 — Becker, W.: Comparative Uptake in Rat and Man Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids, *Nato Advanced Research Workshop on Dietary W-3 and W-6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentiality*, June 20-23, p : 27, Belgirate, Italy, 1988.
- 19 — Tamura, V., Hirai, A., Terano, T., Takenaga, M., Saitoh, H., Tahara, K., Yashida, S.: Clinical and Epidemiological Studies of Eicosapentaenoic Acid (EPA) in Japan, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 461, 1986.
- 20 — Baton-Smith, C., Gibney, M.S., Gellopher, P.J., Jewell, R., Hillier, K.: Effect of Polyunsaturated Fatty Acids of n-3 and n-6 Series on Lipid Composition and Eicosanoid Synthesis of Platelet and Aorta and an Immunological Induction of Atherosclerosis in Rabbits, *Atherosclerosis*, 72 : 29, 1988.

- 21 — Fibney, M.J., Balton-Smith, C.: The Effect of a Dietary Supplement of n-3 Polyunsaturated Fat on Platelet Lipid Composition, Platelet Function and Platelet Plasma Membran Fluidity in Healthy Volunteers, *Br. J. Nutr.*, 60: 5, 1988.
- 22 — Broquist, H.P., Chichester, C.O., Darby, W.J., Kolbye, A.C., Stalvey, R.M.: *Nutrition Reviews' Present Knowledge in Nutrition*, The Nutrition Foundation, Inc., USA, 1984.
- 23 — Di Minno, G., Cerbone, A.M., Pastiglione, A.: Lipids in Platelet Function: Platelet and Vascular Prostaglandin in Thromboembolic Disease, *Adv. Lipid Res.*, 22: 63, 1987.
- 24 — Lehninger, A.L.: *Principle of Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York, 1982.
- 25 — Zubay, G.: *Biochemistry*, Addison-Wesley Publishing Company, California, 1983.
- 26 — Budowski, P.: Alpha-Linolenic Acid and the Metabolism of Arachidonic Acid, *Nato Advanced Research Workshop on Dietary W-3 and W-6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentials* June 20-23, p: 25, Belgirate, Italy, 1988.
- 27 — Stubs, C.D., Smith, A.D.: The Modification of Mammalian Membrane Polyunsaturated Fatty Acid Composition in Relation to Membran Fluidity and Function, *Biochim. Biophys. Acta.*, 779: 89, 1984.
- 28 — Spektor, A.A., Yorek, M.A.: Membrane Lipid Composition and Cellular Function, *J. Lipid Res.*, 26: 1015, 1985.
- 29 — Sprecher, H.: W-3 and W-6 Fatty Acid Metabolism, *Nato Advanced Research Workshop on Dietary W-3 and W-6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentials*, June 2-23, p: 19, Belgirate, Italy, 1988.
- 30 — Galli, C., Trzeciak, H.L., Paoletti, R.: Effects of Dietary Fatty Acid on the Fatty Acid Composition of Brain Ethanolamine Phosphoglyceride: Reciprocal Replacement of n-6 and n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, *Biochim. Biophys. Acta.*, 248: 449, 1974.
- 31 — Cunnane, S.C., Keeling, P.W., Thompson, R.P.H., Crawford, M.A.: Linoleic Acid and Arachidonic Acid Metabolism in Human Peripheral Blood Leucocytes: Comparison with the Rat, *Br. J. Nutr.*, 51: 209, 1984.
- 32 — Nichaman, M.Z., Olson, R.E., Sweeley, C.C.: Metabolism of Linoleic Acid-1 Cis Normolipemic and Hyperlipemic Humans Fed Linoleate Diets, *Am. J. Clin. Nutr.*, 20: 1070, 1967.
- 33 — Channoch, J.S., McLennan, P.L.: Comparative Changes in Fatty Acid Composition of Rat Cardiac Phospholipids After Long-Term Feeding of Sunflower, Seed-Oil or Tuna Fish Oil-Supplemented Diets, *Ann. Nutr. Metabolism*, 30: 393, 1986.

- 34 — Swanson, J.E., Kinsella, J.E. : Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids : Modification of Rat Cardiac Lipids and Fatty Acids, *J. Nutr* 116 : 514, 1986.
- 35 — Herman, A.G. : Introductory Remarks About the Nomenclature of Prostaglandins and Their Biosynthesis and Metabolism, In : Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandins, Ed. by. : Herman, A.G., Vanhoutte, P.M., Denolin, H., Goossens, A., Raven, Press, New York, p : 1, 1982.
- 36 — Devlin, T.M. : Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations A Wiley Medical Publication, USA, 1982.
- 37 — Oates, J.A., Fitz Gerald, G.A., Branch, R.A., Jackson, E.K., Knopp, H.R., Robert, L.J. : Clinical Implications of Prostaglandins and Thromboxane A₂ Formation (First of Two Parts), *New Eng J. Med.*, 319 : 689, 1988.
- 38 — Smith, W. : Prostaglandin Biosynthesis and Its Compartmentation in Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells, *Ann. Rev. Physiol.* 48 : 251, 1986.
- 39 — Annon : Evidence of PGI₂ Formation In Vivo from Dietary Eicosapentaenoic Acid, *Nutr. Rev.*, 42 : 317, 1984.
- 40 — Smith, J.B., Alam, I., Ingerman-Wajenski, C.M., Siegal, A.M., Silver, M.J. : Prostaglandins as Modulators of Platelet Function, In : Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandins, Ed. by. : Herman, A.G., Vanhoutte, P.M., Denolin, H., Goossens, A., Raven Press, New York, p : 115, 1982.
- 41 — Gryglewski, R.J., Salmon, J.A., Ubatuba, F.B., Weatherly, B.C., Moncada, S., Vane, J.R. : Effects of All Cis-5, 8, 11, 14, 17 Eicosapentaenoic Acid and PGH₂ on Platelet Aggregation, *Prostaglandins*, 18 : 453, 1979.
- 42 — Dyerberg, J., Jørgensen, K.A., Arnfred, T. : Human Umbilical Blood Vessel Converts All Cis-5, 8, 11, 14, 17 Eicosapentaenoic Acid to Prostaglandins I₃, *Prostaglandins*, 22 : 857, 1981.
- 43 — Dyerberg, J., Bang, H.O., Hjørne, N. : Fatty Acid Composition of the Plasma Lipids in Greenland Eskimos, *Am. J. Clin. Nutr.*, 28 : 958, 1975.
- 44 — Dyerberg, J., Bang, H.O. : Haemostatic Function and Platelet Polyunsaturated Fatty Acids in Eskimos, *Lancet*, ii : 433, 1979.
- 45 — Hirai, A., Hamazaki, T., Terano, T., Nishikawa, T., Tamura, Y., Kumagai, A. : Eicosapentaenoic Acid and Platelet Function in Japanese, *Lancet*, ii : 1132, 1980.
- 46 — Higgs, G.A., Moncada, S., Vane, R. : Prostaglandins and Thromboxanes From Fatty Acids, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 5, 1986.
- 47 — Samuelsson, B. : Leukotrienes and Other Lipoxygenase Products, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 13, 1986.

- 48 -- Sperling, R.I., Lewis, R.A., Austen, K.F. : Regulation of 5-Lipoxygenase Pathway Product Generation in Human Neutrophils by n-3 Fatty Acids, *Prog. Lipid Res.*, 25 : 101, 1986.
- 49 -- Samuelsson, B. : Leukotrienes : Mediators of Immediate Hypersensitivity Reactions and Inflammation, *Science*, 220 : 568, 1983.
- 50 -- Lee, T.H., Mencia- uerta, J.M., Shin, C., Corey, E.J., Lewis, R.A. Austen, K.F. : Characterization and Biologic Properties of 5, 12-Dihydroxy Derivatives of Eicosapentaenoic Acid, Including Leukotriene B₅ and the Double Lipoxygenase Product, *J. Biol. Chem.*, 259 : 2383, 1984.
- 51 -- Murphy, R.C., Riskett, W.C., Culp, B.R., Lands, W.E.M. : Tetraene and Pentaene Leukotrienes : Selective Production from Mastocytoma Cells After Dietary Manipulation, *Prostaglandins*, 22 : 613, 1981.
- 52 -- Prescott, S.M., immerman, G.A., Morrison, A.R. : The Effect of A Diet Rich in Fish Oil on Human Neutrophils : Identification of Leukotriene B₅ as A Metabolite, *Prostaglandins*, 30 : 209, 1985.
- 53 -- Hwang, D.H., Boudreau, M., Channugam, D. : Dietary Linolenic Acid and Longer-Chain n-3 Fatty Acids : Comparison of Effects on Arachidonic Acid Metabolism in Rats, *J. Nutr.*, 118 : 427, 1988.
- 54 -- Lee, T.H., Hoover, R.L., Williams, J.D., Sperling, R.I., Ravalese J., Spur, B.W., Robinson, D.R., Corey, E.J., Lewis, R.A., Austen, K.F. : Effect of Dietary Enrichment with Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on In Vitro Neutrophil and Monocyte Leukotriene Generation and Neutrophil Function, *N. Eng. J. Med.*, 312 : 1217, 1970.
- 55 -- Prescott, S.M. : The Effect of Eicosapentaenoic Acid on Leukotriene B Production by Human Neutrophils, *J. Biol. Chem.*, 259 : 7621, 1984.
- 56 -- Higgs, G.A. : The Effects of Dietary Intake of Essential Fatty Acids on Prostaglandin and Leukotriene Synthesis, *Proc. Nutr.Soc.*, 44 : 181, 1985.
- 57 -- Serhan, C.N., Wong, P.Y.K., Samuelsson, B. : Nomenclature of Lipoxins and Related Compounds Derived from Arachidonic Acid and Eicosapentaenoic Acid, *Prostaglandins*, 34 : 201, 1987.
- 58 -- Marcus, A.J., Broekman, M.J., Weksler, B.B., Jaffe, E.A., Safier, K.B., Ulman, H.L. Track-Coldman, K. : Platelets, Endothelial Cell and the Thrombotic Process, In : *Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandins*, Ed. by : Herman, A.G., Vanhoutte, P.M., Denalis, H., Goossens, A., Raven Press, New York, p : 125, 1982.