

BÖBREK HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN YERİ

Sibel Ertek* ❖ Oktay Karatan**

ÖZET

Memeliler normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan poliansatüre yağlardan 9. karbon atomu distalinde çift bağ içerenleri sentezleyemezler. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri, balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle balıkyağı olarak bilinmektedir. Literatürde omega-3 yağ asitleri ya da yaygın kullanılan adıyla balıkyağı ile ilgili araştırma ve çalışmalar renal ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere hiperlipidemi, inflammatuar ve otoimmün hastalıklar, respiratuar hastalıklar (astım), onkolojik, nörolojik hastalıklar (serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı), psöriazis ve endokrinolojik bozukluklar (diabetes mellitus, tirotoksikoz) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda kullanımı hakkında birçok araştırma yapılan Omega-3 yağ asitlerinin nefroloji alanında IgA nefropatisi, lupus nefriti, siklosporin A toksisitesi, hemodiyaliz vasküler giriş yolu greft trombozu, idiyopatik kalsiyum nefrolithiazisinde kullanımı ile ilgili birçok yayın bulunmakla birlikte bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir. Burada Omega-3 yağ asitlerinin nefroloji alanında kullanımına ait bir derleme sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Balık Yağı, Omega-3 Yasitleri, Eikosapentaenoik Asit, Dokosaheksaenoik Asit

SUMMARY

The Role of Omega-3 Fatty Acids in Treatment of Renal Diseases

The mammals can not synthesize the polyunsaturated fats with double bonds distal to the 9th carbon atom, and these fats are necessary for normal biological functions. Omega-3 polyunsaturated fat acids are known as fishoil because of their abundance in the oil components of fish. In the medical literature the reports and the studies about Omega-3 fatty acids or fishoil focus especially on renal and cardiovascular diseases and hyperlipidemia, autoimmune and inflammatory diseases, respiratory diseases (asthma), oncological and neurological diseases (cerebrovascular disorders, Alzheimer's disease), psoriasis and endocrinological disorders (diabetes mellitus, thyrotoxicosis). There have been several studies conducted for the usage of Omega-3 fatty acids on cardiovascular and renal diseases including IgA nephropathy, lupus nephritis, cyclosporine A toxicity, hemodialysis vascular access graft thrombosis, and nephrolithiasis. In this text, the review about the usage of Omega-3 fatty acids in nephrology is presented.

Key Words: Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, Eicosapentaenoic Acid, Docosaheksaenoic Acid

Memeliler normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan poliansatüre yağlardan 9. karbon atomu distalinde çift bağ içerenleri sentezleyemezler (1,2). Omega-3 (ω 3) poliansatüre yağ asitleri, balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle balıkyağı olarak bilinmektedir. ω 3 yağ asidi içeriği balığın cinsi ile olduğu kadar yaşadığı çevre koşulları ile de yakından ilişkilidir. Literatürde balıkyağı ile ilgili araştırma ve çalışmalar özellikle renal ve kardiyovasküler

hastalıklar başta olmak üzere hiperlipidemi, inflammatuar ve otoimmün hastalıklar, respiratuar hastalıklar (astım), onkolojik, nörolojik hastalıklar (serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı), psöriazis ve endokrinolojik bozukluklar (diabetes mellitus, tirotoksikoz) üzerinde yoğunlaşmaktadır (3).

ω 3 YAĞ ASİTLERİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ VE TÜKETİMİ

ω 3 yağ asitlerinin biyolojik etkileri kısa baş-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Dr.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Profesör

lıklar halinde Tablo1'de özetlenmiştir. Bu etkiler içinde en önemlisi, ω 3 yağ asidinin, ω 6 yağ asidi metabolizması ile etkileşimi sonucu aktif arakidonik asit (AA) metabolitleri yerine inaktif lökotrien (LT) ve tromboksanların (TX) oluşmasıdır (Şekil 1a,b). Sonuçta eikosapentaenoik asit/arakidonik asit (EPA/AA) alım oranı arttıkça trombosit aggregasyonunun inhibe edilmesi ve vasküler tonusun azalması yönünde bir denge kurulur. ω 3 yağ asidi alımı ile renal vazodilatatör rezerv artmaktadır (4).

İnsanlarda ω 3 yağ asidi desteğinin önemli bir diğer etkisi plazma trigliserid ve VLDL düzeylerini azaltmasıdır. İzole hipertrigliseridemili hastalarda 3-6 g/gün ω 3 yağ asidi alımı ile VLDL-trigliserid ve apolipoprotein B sentezi inhibisyonu sonucu, plazma trigliserid düzeylerinde %50'ye varan azalmalar gözlenmiştir(5). Harris (6), yaklaşık 7 g/gün ω 3 yağ asidi tüketiminin serum trigliserid konsantrasyonlarını %25-35 azalttığını, buna karşın LDL kolesterolde %5-10 ve HDL kolesterolde %1-3 artışın eşlik ettiğini göstermiştir. Özellikle tokluk trigliseridemisi, kronik ω 3 yağ asidi kullanımına duyarlıdır ve az miktarda tüketim kan trigliserid düzeyinde önemli azalmalar sağlayabilir. Trigliserid düzeylerindeki düşüş normolipidemik hastalarda da gözlenmiştir (7). Balıkyağının belirgin hipertrigliseridemi (>750 mg/dl) tedavi etmede rolü bulunmaktadır. Etkin ω 3 yağ asidi miktarı 3-5 g/gün aralığında yer almaktadır (3). Hem EPA, hem de dokosaheksaenoik asidin (DHA) trigliserid azaltıcı etkileri görülmektedir. Günde 3g'dan fazla EPA+DHA alan hastalar için Amerikan Ulusal İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) , kanama eğilimi riskinden dolayı doktor kontrolünde tedaviye devam etmeyi önermektedir. Buna karşın kardiyoprotektif etki için düşük (yaklaşık 1 g/gün) Omega-3 yağ asidi düzeyi yeterli olmaktadır.

ω 3 yağ asitlerinin hipotansif etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Kan basıncını azaltmak bakımından DHA, EPA'dan daha etkili bulunmuştur. Ancak yine de hipertansiyon tedavisinde balıkyağının kullanımı kısıtlıdır (8,9).

NEFROLOJİDE ω 3 YAĞ ASİTLERİNİN KULLANIMI

IgA Nefropatisi:

IgA nefropatisinde ω 3 poliansatüre yağ asitlerinin kullanılması anti-inflammatuar, antiathero-

jenik, antitrombotik ve glomerüloskleroza azaltıcı etkileri nedeniyledir.

Grande JP ve arkadaşlarının (10) farelerde yaptıkları çalışmada DHA'nın mezengial proliferatif glomerülo nefrit modelinde renal mezenşimde antiproliferatif etkileri olduğunu göstermişlerdir. Böylece ω 3 yağ asitlerinin arakidonik asit metabolizması dışında mezenşial hücre aktivasyonunda da etkileri görülmüştür.

ω 3 yağ asitlerinin IgA nefropatisinde kullanımını araştıran dört büyük çalışma, Japonya, Avustralya, İsveç ve Kuzey Amerika'da yapılmıştır (11-14). Avustralya ve İsveç çalışmalarında renal fonksiyonlarda düzelmeye görülürken Japonya ve Kuzey Amerika çalışmalarında renal fonksiyonlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (15). Randomize plasbo kontrollü en geniş sunu Donadio JV ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Başlangıçta serum kreatinini <3mg/dl olan ve persistan proteinürisi (1 g/gün) bulunan, renal fonksiyon bozukluğu mevcut hastalar 1.8 g EPA + 1.2 g DHA/ gün verilerek 2 yıl takip edilmişlerdir. Çalışma sonunda araştırmacılar, kreatinindeki artış riskinin %82 azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bu tedavi ile son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm riski de %67 azalmıştır. Görülen olumlu sonuçlar 6.4 yıl boyunca da devam etmiştir. Yine Donadio JV Jr ve arkadaşlarının 2001'deki çalışmasında yüksek doz (3.76 g EPA+ 2.94 g DHA) ile standart doz (1.88 g EPA+ 1.47 g DHA/ gün) ω 3 kullanımı IgA nefropatili hastalarda karşılaştırılmış ve renal fonksiyonlardaki kayıp hızının benzer şekilde azaldığı gözlenmiştir (16).

Lupus Nefriti :

Anti-inflammatuar, antiaggregan (lökotrien B4-LTB4 ve tromboksanı azaltıcı etkileri) ve anti-atherosklerotik özelliklerinin olması ile omega-3 yağ asitlerinin lupus nefritinde de kullanılması düşünülerek çalışmalar başlatılmıştır. Hayvan lupus modellerinde yapılan çalışmalar balıkyağının proteinüri ve renal morfolojik hasarı azalttığını göstermiştir. Clark WF ve arkadaşlarının (17) 1989'da lupus hastalarında yaptıkları çalışmada hem düşük (6g/gün) hem de yüksek (18g/gün) dozlarda balıkyağı kullanımının iyi tolere edildiği ve inflammatuar mekanizmaları inhibe ettiği, ancak sadece yüksek dozun displipidemi düzelttiği görülmüştür. Aynı ekibin

1993'teki çift kör randomize çalışmasında balıkyağı ve zeytinyağı karşılaştırılmıştır. SLE'li (sistemik lupus eritematosus) 21 hastada 15 g/gün, 1 yıl Omega-3 yağ asidi kullanımı sonrası 10 hafta tedavisiz izlemden sonra 1 yıl boyunca da zeytinyağının uygulandığı bu çalışmada trombosit membran fosfolipidlerinin yağ asidi tedavisinden oldukça etkilendiği ($p < 0.001$), idrar IgG atılımı, kan viskozitesi, eritrosit fleksibilitesi ve kanama zamanında tedaviye bağlı değişiklikler görülmüş ancak renal fonksiyon ya da hastalık aktivitesi açısından fark bulunamamıştır (18).

Yine de progresif nefropatisi olan SLE'li hastalarda kortikosteroidlere ve diğer tedavilere ek olarak $\omega 3$ yağ asidi desteği yapılması önerilmektedir (19).

Siklosporin A (CsA) Toksikitesi:

Siklosporin immünsupresif ajan olarak birçok otoimmün hastalıkta , böbrek ve diğer transplantasyonlarda kullanılmaktadır. CsA'nın toksik etkileri renal arteriollerin hiperplazisi, vazokonstriksiyonu ve endotel harabiyeti ile ilişkili olarak hipertansiyon ve renal disfonksiyondur. CsA kullanımı ile renal tromboksan, lökotrien C4 (LTC4) ve D4 üretiminde artış, kan basıncında artış ve protrombotik eğilim rapor edilmiştir. Bu gibi mekanizmalar $\omega 3$ yağ asitlerinin kullanımı ile durdurulabilir görünmektedir. Siklosporin kullanımında hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda renal hasarı önlemede, balıkyağının etkili olduğu gösterilmiştir (20,21). Bu faydalı etkileri renal tromboksan üretiminde azalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca balıkyağının siklosporine bağlı immünsupresyonu artırıcı etkisi de olabileceği ileri sürülmüştür. CsA da lipofilik bir bileşik olduğu için $\omega 3$ yağ asitleri ile kombine kullanımı araştırılmış, farmakokinetiğinde değişiklik olmadığı, $\omega 3$ yağ asitlerinin CsA'ya bağlı hipertansiyonu azalttığı bulunmuştur (22).

Bir başka çalışmada psöriazis nedeniyle CsA kullanmakta olan hastalarda GFR'daki azalma ve renal plazma akışındaki düşüş $\omega 3$ yağ asidi kullanımı ile önlenmiştir (23). Homan von der Heide JJ ve arkadaşlarının çalışmalarında da CsA kullanan renal transplantasyon hastalarında balıkyağı eklenmesi ile GFR'de progresif artış , renal plazma akımında artma ve kan basıncında orta derecede azalma tesbit edilmiştir (24,25). Yine aynı grubun 1993 yılındaki çalışmasında 33 CsA+prednizolon

kullanan ilk kadavra böbrek nakli hastasında 6 g/gün balıkyağı kullanımı ile bir yıl sonunda yine median GFR daha yüksek, efektif plazma akımı sağlanmış ve ortalama arteriyel kan basıncı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (26).

Hemodiyaliz vasküler giriş yolu greft trombozu:

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının en sık hospitalizasyon nedeni diyalize giriş yeri problemleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyalize giriş için en sık tercih edilen yol sentetik politetrafloretillen greft kullanımıdır (27). Greftlerin %75'ten fazlası bir yıl içinde tromboze olmaktadır. Miller ve arkadaşlarının randomize, plasbo kontrollü bir çalışmasında kontrol grubunda 1 yıl sonunda primer greftin açık kalma oranı %15, günde 4 g/gün %80 $\omega 3$ yağ asidi etil ester konsantresi alan grupta ise %76 bulunmuştur (28).

Bu endikasyonla $\omega 3$ yağ asidi kullanımında etki mekanizmaları, prostaglandin sentezindeki değişiklikler, agregasyonun azaltılması, kanama zamanında uzama, düz kas hücresi proliferasyonu, endotel hücre göçünün önlenmesi, endotelden PDGF sentezinin, inflammatuar sitokinlerin sentezinin kısıtlanması, endotel hücrelerinin deformabilitelerinin artması ve "shear-stress" ilişkili hasara dayanıklılık ile ilgilidir (29).

Idiopatik kalsiyum nephrolithiazisi:

Nefrolithiazisi olan hastaların %70'i idiyopatik kalsiyum ürolithiazisi kategorisinde yer alır. Bu hastalarda plazma ve eritrosit fosfolipid arakidonik asit ve üriner PGE2 ekskresyonu artmış bulunmuştur. Bu durum, hiperkalsiüri patogenezinde $\omega 6$ çoklu doymamış yağ asitlerinin rolünü gündeme getirmiştir. Baggio ve arkadaşlarının kısa süreli kontrollü çalışmasında 30 gün 2.6 g/gün DHA+EPA kullanan 17 erkek, 3 kadın hastanın plazma fosfolipid AA, serum 1,25-vitamin D, idrar kalsiyum ve fosfor atılımı ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azalma görülmüştür (30). Buck ve ekibinin (31) hayvan çalışmalarında da diyetle eklenen 8 haftalık $\omega 3$ yağ asidi ile idrar kalsiyum ve oksalat atılımının azaldığı gözlenmiştir. Bu bilgiler $\omega 3$ yağ asitlerinin böbrek taşı oluşumuna neden olan metabolik anormallikleri düzeltebileceğini göstermiştir. Ancak daha uzun vadeli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Diğer kullanımlar:

De Caterina ve ekibinin (32) kronik glomerüler hastalığı olan 14 kişi ile yaptıkları bir çalışmada, etil ester formunda Omega-3 yağ asidi kullanımı ile serum trigliserid düzeylerinde düşüş, proteinüride azalma görülmüştür. Kan basıncında da hafif azalma gözlenmiş ancak proteinüri ile korele bulunmamıştır.

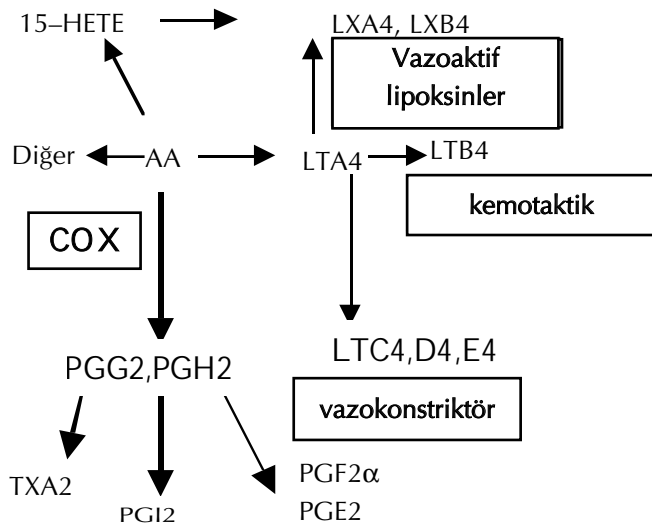
Polikistik böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda renal kist sıvısında prostoglandin E2 (PGE2)'nin yüksek miktarlarda bulunması, bu hasta grubunda da ω 3 yağ asidi kullanımını gündeme getirmiştir (33). Aukema ve arkadaşlarının (34) polikistik böbrek hastalığı fare modellerinde yaptıkları diyet etkisini araştıran çalışmada ise ayçiçek yağı (ω 6 yağ asidi) yerine ω 3 yağ asidi verilmesi ile renal fosfolipidlerde belirgin değişiklikler olduğu bulunmuş ancak sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir. Polikistik böbrek hastalığında ω 3 yağ asidi kullanımı ile ilgili veriler yeterli değildir.

Rousseau ve arkadaşlarının (35) farelerde renovasküler hipertansiyon modelinde yaptıkları çalışmalarda ω 3 yağ asidi kullanımı ile ACE ile ilgili muhtemel mekanizmalarla kan basıncı kontrolünü kolaylaştırdığı, tek taraflı renal arter klemplenmesi ile yapılan çalışmada hipertansiyon gelişmesini engellediği gözlenmiştir. Yine hipertansiyonda ω 3 yağ asitlerinin β bloker ilaçların

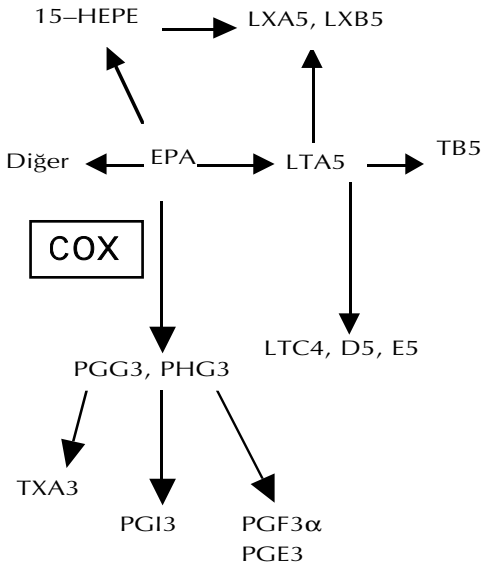
etkinliğini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (36). Hipertansif hastalarda ω 3 yağ asitlerinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Radack ve arkadaşlarının 33 hastalı randomize, kontrollü bir çalışmasında hastalar ω 3 ve ω 6 yağ asidi replasman tedavisi (ω 3 yağ asidi 2.04 g/gün ve ω 6 yağ asidi 4.8 g/gün) ile 12 hafta izlenip 4 haftalık aradan sonra tedavi grubunu değiştirmişlerdir (37). Diastolik kan basıncında -4.4 mmHg, sistolik kan basıncında -6.5 mmHg azalma meydana gelmiştir. 3 g/gün'ün altında dozlarla hafif hipertansif hastalarda tedaviye diyet değişikliği ile destek olunabileceği düşünülmüştür.

Klinikte hastalarımıza uyguladığımız en az 3 g/gün omega-3 yağ asidi tedavisinden sonra, hastaların bir kısmı daha önce mevcut olan migren tipindeki baş ağrılarında önemli oranda azalma tarif etmişlerdir. Bu durum sadece bir gözlemdir, ancak balıkyağının bu yöndeki etkilerinin ortaya konması gerekir.

Sonuç olarak balıkyağının içeriğini oluşturan ω 3 poliansatüre yağ asitlerinin arakidonik asit metabolizması, lipid düzeyleri ile etkileşimleri, sitokin ve adhezyon molekülleri ile ilişkileri, koagülasyon üzerine etkileri sonucu kullanım alanı bulduğu pek çok hastalık olmakla birlikte, daha kapsamlı çalışmalar yapıldıkça farklı endikasyon alanları da olabileceği görülmektedir.



Şekil 1a: ω 6 serisinden oluşan eikosanoitler (AA:Arakidonik asit, 15-HETE: 15-hidroksitetraenoik asit, COX:Siklooksijenaz , Diğer: izoprostanlar, ω 3 hidroksilasyon, epioksijenaz, sitokrom p450 / alilik oksidasyon ürünleri)



Şekil 1b: ω 3 serisinden oluşan eikosanoidler (AA:Arakidonik asit, 15-HEPE: 15-hidroksipentaenoik asit, COX:Siklooksijenaz , Diğer: izoprostanlar, ω 3 hidroksilasyon, epioksijenaz, sitokrom p450 / alilik oksidasyon ürünleri) ω 3 serisinin lipoksin ve lökotrienleri daha az potenttir.DHA,EPA'ya dönüşerek etki eder.

Tablo1: Omega-3 (ω 3) yağ asitlerinin biyolojik etkileri :

ω 6 yağ asidi metabolizması ile etkileşim
Inaktif lökotrienlerin ve tromboksanların oluşumu
Biyolojik mediatörlerde azalma
IL-1, IL-2, TNF, PDGF
Kan lipid düzeylerine etkisi
Plazma trigliserid ve VLDL düzeylerinde azalma
Hipotansif etki
Eikosanoidlerdeki değişiklikler, kan viskozitesindeki değişiklikler, hormonal-hücrel cevapta değişiklikler, renin salınımı üzerine etkiler, vazopressör hormonlara cevapta azalma
Plazma viskozitesinde azalma
Fibrinojen konsantrasyonunda azalma
Koagülasyon üzerine etkileri
Kanama zamanında uzama; fibrinojen, faktör VII, von Willebrand faktör düzeylerinde azalma, fibrinoliziste artış
Arter kompliyansında artış
Nitrik oksit üretiminde artış
Adhezyon molekülleri üzerine etkisi
ICAM-1, VCAM-1, E-selektin düzeylerinde azalma

KAYNAKLAR

1. Solomons TWG. Organic Chemistry. 5th edition. Canada: John Willey&Sons Inc. 1992; 1046
2. Murray RK, Mayes PA, Granner DK ve ark. Harper'ın Biyokimyası 22.baskı. İstanbul: Barış Kitabevi.1990;172-174
3. Penny M, Kris-Etherton, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-2757
4. De Caterina RD, Endres S, Kristensen SD ve ark. N-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994;24:397-415
5. Nestel P, Connor WE, Reardon MF ve ark. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein function in man. *J Clin Invest* 1984; 74:2-89
6. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 1645S-1654S
7. Harris WS, Connor WE, Alam N ve ark. Reduction of post-prandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lip Res* 1988;29:1451-1460
8. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ ve ark. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Int Med* 1993;153:1429-1438
9. Morris MC, Sacks F, Rosner B Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-533
10. Grande JP, Walker HJ, Holub BJ ve ark. Suppressive effects of fish oil on mesangial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2000;57:1027-1040
11. Hamazaki T, Tateno S, Shishido H Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984;1:1017-1018.
12. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P Treatment of IgA nephropathy with eicosapentaenoic acid (EPA) : two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989;31:128-131
13. Pettersson EE, Recola S, Berglund L ve ark. Treatment of IgA nephropathy with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 1994;41:183-190
14. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, ve ark. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Eng J Med* 1994;331:1194-1199
15. Donadio JV, Grande JP IgA nephropathy. *N Eng J Med* 2002;347:738-748
16. Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstalh EJ ve ark. A randomized trial of high dose compared with low dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:791-799
17. Clark WF, Parbtani A, Huff MW ve ark. Omega-3 supplementation in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1989;36:653-660
18. Clark WF, Parbtani A, Naylor CD ve ark. Fish oil in lupus nephritis: clinical findings and methodological implications. *Kidney Int* 1993;44:75-86
19. Donadio JV. N-3 fatty acids and their role in clinical practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:639-642
20. Rogers TS, Elzinga L, Bennett WM ve ark. Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporine-induced nephrotoxicity, dietary protection by fish oil. *Transplantation* 1988;45:153-156
21. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC ve ark. Fish oil vehicle for cyclosporine lowers renal thromboxanes and reduces experimental nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1987;19: 1403-1406

22. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC ve ark. Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 1987;43:271-274
23. Stoof TJ, Korstanje MJ, Bilo HJ ve ark. Does fish oil protect renal function in cyclosporine-treated psoriasis patients? *J Int Med* 1989;226:437-441
24. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker AJ ve ark. Dietary supplementation with fish oil modifies renal reserve filtration capacity in postoperative, cyclosporine A-treated renal transplant recipients. *Transpl Int* 1990;3:171-175
25. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Tegzess AM ve ark. The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990;49:523-527
26. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker JM ve ark. Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Eng J Med* 1993;329:769-773
27. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH ve ark. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Hemodialysis Access Graft Thrombosis: Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2313-2321
28. Miller PE, Carlton D, Deierhoi MH ve ark. Natural history of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;36:68-74
29. Fox PL, DiCorletto PE. Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet derived growth factor-like protein. *Science* 1988;241:453-456
30. Baggio B, Budakovic A, Nassuato MA ve ark. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;58:1278-1284
31. Buck AC, Davies RL, Harrison T. The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol* 1991;146:188-194
32. De Caterina RD, Caprioli R, Giannesi D ve ark. P.n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int* 1993;44:843-850
33. Gardner KD Jr, Burnside JS, Elzinga LW ve ark. Cytokines in fluids from polycystic kidneys. *Kidney Int* 1991;39:718-724
34. Aukema HM, Ogborn MR, Tomobe K ve ark. Effects of dietary protein restriction and oil type on the early progression of murine polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;42:837-842
35. Rousseau D, Tusseaint CH, Readerstorff D ve ark. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids affect the development of renovascular hypertension in rats. *Molec Cell Biochem* 2001;225:109-119
36. Singer P. Blood pressure lowering effect of omega-3 PUFA in clinical studies. *World Rev Nutr* 1991;66:329,348
37. Radack K, Deck C, Huster G. Dietary supplementation with low dose fish oil lowers fibrinogen levels. A randomized double-blind controlled study. *Ann Int Med* 1989;111:757-758