

ARAŞIDONİK ASİT METABOLİTLERİNİN OLUŞUM MEKANİZMASI VE BAZI HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Eren Canbolat¹

ÖZET

Araşidonik asit (ARA) yirmi karbonlu uzun zincirli doymamış bir yağ asidi olup, vücudumuza karaciğer, beyin, et gibi hayvansal besinlerle alınabilmekte ya da soya, ayçiçek, mısır, kanola gibi yağlarındaki doymamış yağ asitlerinin büyük bir kısmını oluşturan 18 karbonlu linoleik asitten(LA) vücudumuzda sentezlenebilmektedir. Geçmişten günümüze kadar olan değişiklikler sonucunda doymuş yağ asitlerinden zengin tereyağ, krema, kuyruk yağı gibi hayvansal yağlar yerini doymamış yağ asitlerinden zengin bitkisel margarinelere ve ayçiçek, mısır, kanola gibi bitkisel sıvı yağlara bırakmıştır. Bu değişimin sonucunda vücudumuzda LA'den sentezlenen ARA miktarının arttığı görülmüş ve bu artış beraberinde ARA metabolitlerinin daha fazla üretilmesine yol açmıştır. ARA metabolitlerindeki bu yükseklik kardiyovasküler hastalıkların, kanserin, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların görülme sıklığını arttırmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu metabolitlerin hastalıkların seyrini kötüleştirdiği saptanmıştır. Bu nedenle günlük diyetimizde bitkisel sıvı yağlar ve margarin kullanımı azaltılmalı ve yerine zeytinyağı, balık, ceviz, badem gibi sağlıklı yağ asitleri içeren besinler tüketilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Araşidonik asit, çoklu doymamış yağ asitleri, inflamasyon

ABSTRACT

Arachidonic acid (ARA), which is a twenty carbureted long chain unsaturated fatty acid, can be taken in our body with consuming animal sustenances like liver,brain and meat or can be synthesized in our body with a eighteen carbureted linoleic acid (LA) being the greatest part of the unsaturated fatty acids in soy, sunflower, corn, canola oils. In consequence of the changes from past to present, vegetable liquid oils like vegetable margarines and sunflower, corn,canola oils being rich in the unsaturated fatty acids take the place of animal fats like butter, cream,tail fat being rich in saturated fatty acids. In the wake of this change, It is seen that the amount of ARA which is synthesized from the linoleic acid increases and this increment leads ARA metabolites to be produced more. This increment of ARA metabolites increases in prevalence of cardiac vascular diseases, cancer, inflammatory and autoimmune dieases. Furthermore, It is confirmed in the studies that these metabolites worsen the course of disease. Consequently , the usage of vegetable oils and margarines should be reduced in our daily diet and instead of these, nutrients which are rich in healthy fatty acids like olive, fish,walnut,almond oils should be consumed.

Keywords: Arachidonic acid, polyunsaturated fatty acids, inflammation

¹ Arş. Gör, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, canbolat.eren@gmail.com

GİRİŞ

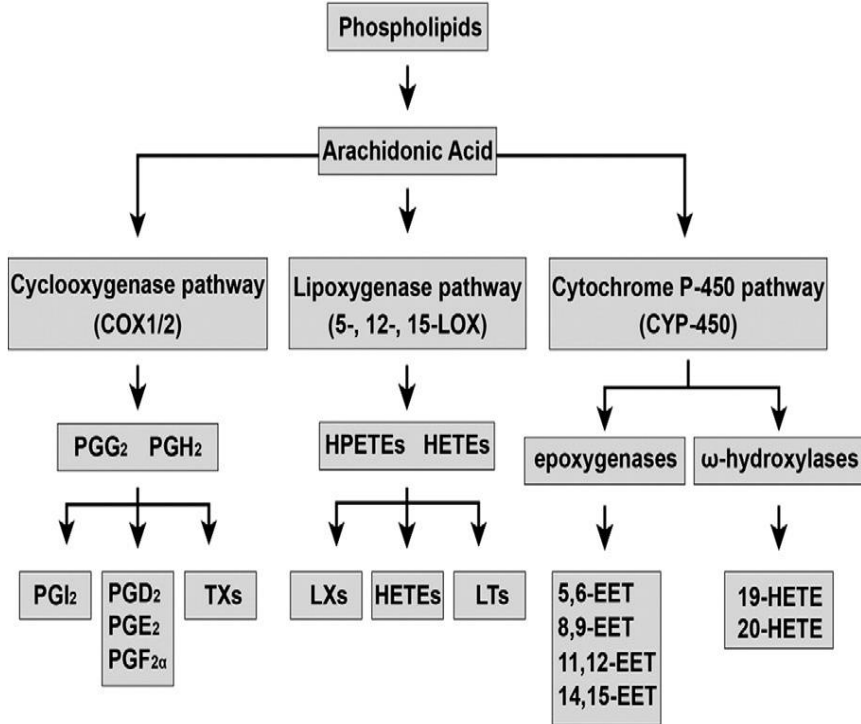
Tarih boyunca insanların beslenme alışkanlıkları sürekli bir değişim içinde olmuş ve bu değişim son 75 yılda dramatik bir şekilde artmıştır. Görülen değişiklikler sonucunda modern batı diyetlerinde bulunan besinlerin kalitesi, miktarı ve tadı gibi özellikleri artmış, bu durum besinlerin büyük kent nüfuslarına yayılması sağlamıştır. Ayrıca bu değişiklikler sonucunda toplumda lokalize ve sistemik inflamasyon yayılmış ve bu inflamasyonlar kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, astım, alerji, eklem hastalıkları, deri hastalıkları, sindirim bozuklukları, demans ve alzheimer gibi hastalıkların oluşmasında rol oynamıştır. Amerikan Kalp Derneği Merkez Komitesinin 1961 yılında yayınladığı bildiriye diyetdeki doymuş yağ asitlerinin, çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ile yer değiştirilmesini önermesi üzerine besin üretimi yapan kuruluşlarda, besinlerdeki doymuş yağ asitleri içeren yağlar yerine doymamış yağ asitleri içeren yağlar kullanılmaya başlanmıştır. Sonuç olarak diyetdeki tereyağı, peynir ve krema yerini bitkisel yağlara ve margarinlere bırakmıştır. Bu değişiklikler diyetdeki n-6 ÇDYA oranının 2 ya da 3 katına çıkmasına ve n-3 ÇDYA düzeyinin ise azalmasına neden olmuştur. Böylece n-6/n-3 oranı 5/1'den 10/1'e yükselmiştir (Chilton ve diğ., 2014). Günümüz batı diyetlerinde n-6/n-3 oranı 10-20/1 değerine ulaşmış olup bu yüksekliğin kardiyovasküler hastalıkların, kanserin, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların oluşumunda rol oynadığı belirtilmiştir. Bunun aksine diyetdeki n-6/n-3 oranının düşmesi ise n-6 kaynaklı proinflamatuvar eikozanoidlerin oluşmasını azaltmaktadır (Lazic ve diğ., 2014). Ramsden, Hibbeln, ve Majchrzak-Hong (2011) yaptıkları bir çalışmada diyetle doymuş yağın ÇDYA ile değiştirilmesinin tüm hastalıklarda ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır.

Bu makalede ÇDYA'den biri olan araşidonik asitin (ARA) metabolizması ve metabolizması sonucunda oluşan metabolitlerin bazı hastalıklar üzerindeki rolleri derlenmiştir.

ARAŞIDONİK ASİT METABOLİTLERİ VE OLUŞUM MEKANİZMASI

ARA linoleik asit(LA)'den elongasyon ve desaturasyon enzimleri ile sentezlenmektedir. Linoleik Asit (LA) soya, mısır, palmiye ve kanola gibi bitkisel yağlarda bulunup diyetdeki n-6 ÇDYA'nin %90'ını oluşturmaktadır. Diyetle günlük LA'den gelen enerji %7-8 civarındadır (Chilton ve diğ., 2014). Alvhheim ve diğerleri (2012) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada diyetle LA'den gelen enerjinin %1'den %8'e çıkması sonucunda dokulardaki ARA oranının, besin alımının ve adipoz doku miktarının arttığı görülmüştür. Ayrıca LA'den gelen enerjinin %3'ü geçtiği durumlarda ARA oluşumunun arttığı gözlenmiştir (Chilton ve diğ., 2014).

Çoklu doymamış yağ asitlerinden biri olan araşidonik asit (5.8.11.14-cis-eikosatetraenoik asit), dört çift bağ içeren n-6 dizisinden olan eikosanoik asittir. İlk başlangıçta yer fıstığı yağından izole edilen araşidonik asit, hayvanlarda fosfolipit metabolizmasının önemli bir komponentlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Araşidonik asit hücre membranında bulunup fosfolipid sentezinin %5-15'inden sorumludur. Ayrıca birçok eikozanoidin biyosentezi araşidonik asitle başlar (Hendek ve Erdemik, 2012). Eikozanoidler, ÇDYA'nin oksijenli metabolitleri olup vücuttaki tüm major yollarda tanımlanır ve farklı temel fizyolojik reaksiyonlara katılırlar. Aynı zamanda eikozanoidler tüm dokularda ve memelilerin vücut sıvılarında bulunup fizyolojik süreçte, hastalıklarla savaşmada önemli rollere sahiptir. Memelilerdeki eikozanoidlerin sentezi ARA'den siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz (LOX) ve sitokrom p-450 (CYP) yolları ile gerçekleşir (Yuan ve diğ., 2014).

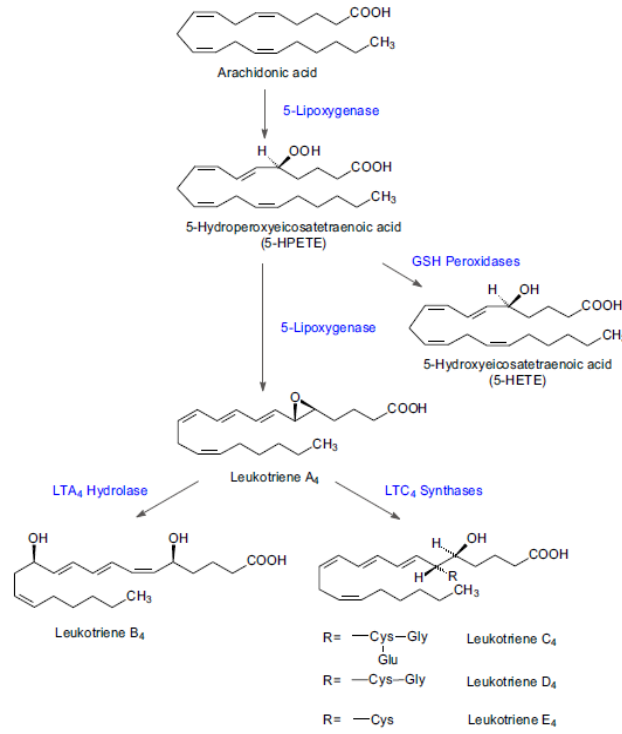


Şekil 1. Omurgalı Canlılarda ARA Metabolizması Yolları (Yuan ve diğ., 2014).

Lipooksijenaz Yolu

LOX yolu 3 farklı LOX enzimi ile araşidonik asitten çeşitli metabolitlerin oluşmasıyla sonuçlanan metabolik bir süreçtir. Bunlardan 5-LOX enziminin katalizlediği 5-LOX yolu ana yol olup 5-LOX aktive edici proteinin (FLAP) 5-LOX enzimi aktive etmesiyle başlar. 5-LOX enzimi ALOX 5 geninde kodlanmış olup, özel durumlarda T lenfosit ve inflamatuvar hücrelerde yüksek derecede sentezlenir (Powell ve Rokach, 2014). Monosit, makrofaj, mast hücreleri, nötrofiller, dentritik hücreler ve B-lenfositler 5-LOX ürünleri sentezi için belirli ajanlara sahiptirler (Radmark, Werz, Steinhilber, ve Samuelsson, 2014).

Bu yolda ARA, 5-LOX enzimi aracılığıyla önce 5-hidroperoksieikosotetraenoik asite (HpETE), ardından lökotrien (LT) A₄'e (LTA₄) dönüşür. LTA₄'den, LTA₄ hidrolaz etkisiyle LTB₄ oluşur (Aksoy, Şentürk, Cantürk, ve Turanlı, 2001). LTB₄'ün en önemli biyolojik aktivitesi lökositler ve nötrofiller üzerindeki kemotaktik etkisidir (Özer ve Yosunkaya, 2005). LTA₄'e LTC₄ sentetaz enzimi aracılığıyla glutatyon eklenmesi sonucu LTC₄ meydana gelir. LTC₄, eksport taşıyıcı sistemle hücre dışına salınır. Burada, gammaglutamil transpeptidaz yardımıyla LTC₄'den glutamik asitin uzaklaştırılması sonucu LTD₄ oluşur. Bazı ekstrasellüler dipeptidazların etkisi ile LTD₄'den LTE₄ meydana gelir. LT'lerden LTC₄, LTD₄, LTE₄ sistenil lökotrienler olarak bilinip mukus sekresyonuna, vasküler geçirgenlikte artışa ve bronkokonstrüksiyona neden olmaktadır. İn vitro koşullarda LTC₄ ve LTD₄'ün bronkokonstrüktör etkilerinin histaminden yaklaşık 1000 kat daha fazla olduğu gösterilmiş, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ inhalasyonunu takiben histamine karşı havayolu duyarlılığında artış olduğu bildirilmiştir (Aksoy ve diğ., 2001).

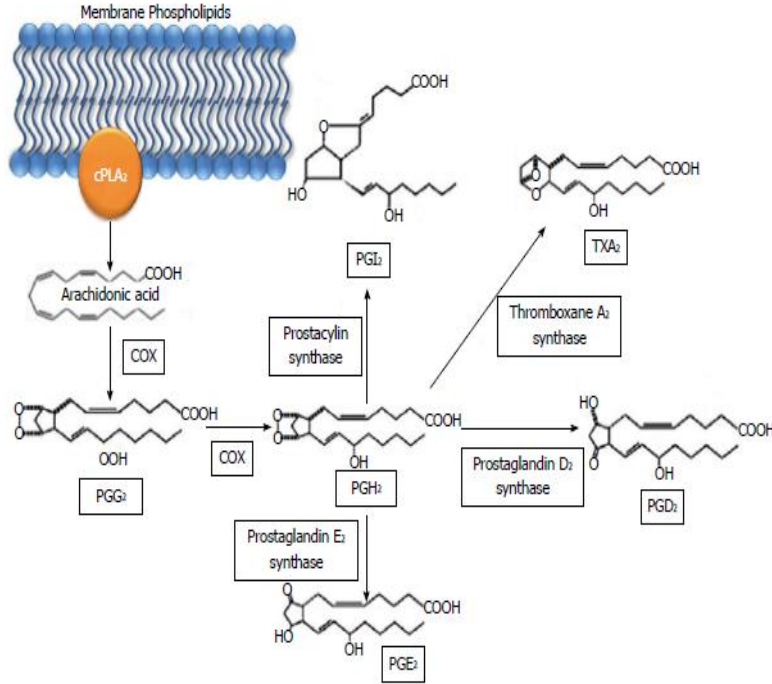


Şekil 2. Lökotrienlerin Oluşum Mekanizması. (Radmark ve diğ., 2014).

Diğer LOX yolu 12-LOX enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. 12-LOX enzimi 12S-LOX ve 12R-LOX olmak üzere iki çeşittir. 12S-LOX enzimi trombosit tipi olarak adlandırılıp ALOX 12 geninde kodlanmakta ve başlıca trombositler, keratinositler ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır. Trombosit tipi 12S-LOX enzimi trombosit agregasyon modülatörüdür. Diğer 12-LOX enzimi olan 12R-LOX çoğunlukla deri hücrelerinde bulunup epidermal bariyer alanında görevlidir (Wisastra ve Dekker, 2014). Son olarak görülen 15-LOX yolu 15-LOX-1 ve 15-LOX-2 enzimi ile gerçekleşmektedir. 15-LOX-1 enzimi, ALOX 15 geni tarafından kodlanmış olup araşidonik asiti, 12S-HpETE ve 15S-HpETE'ye dönüştürür. İnsanlarda 15-LOX-1 enzimi eozinofil ve epitel hücrelerde yüksek oranda sentezlenir ve 15S-HETE (hidroksieikozatetraenoik asit)'yi kullanarak başlıca ürünü olan 15S-HpETE'yi oluşturur. 15-LOX-1 aynı zamanda lipoksin ve eoksin üretiminde rol oynamaktadır. Diğer 15-LOX enzimi olan 15-LOX-2 ALOX 15B geninde kodlanmıştır. Bu enzim araşidonik asiti sadece 15S-HpETE'ye dönüştürebilir ve saç kökleri, prostat, akciğer ve korneada bulunur. 15-LOX-2 aynı zamanda insanlarda bulunan ateroksklerotik plaktaki makrofajlarda da görülmekte ve hipoksi indükleyici faktör-1a'nın oluşumunu arttırmaktadır (Powell ve Rokach, 2014).

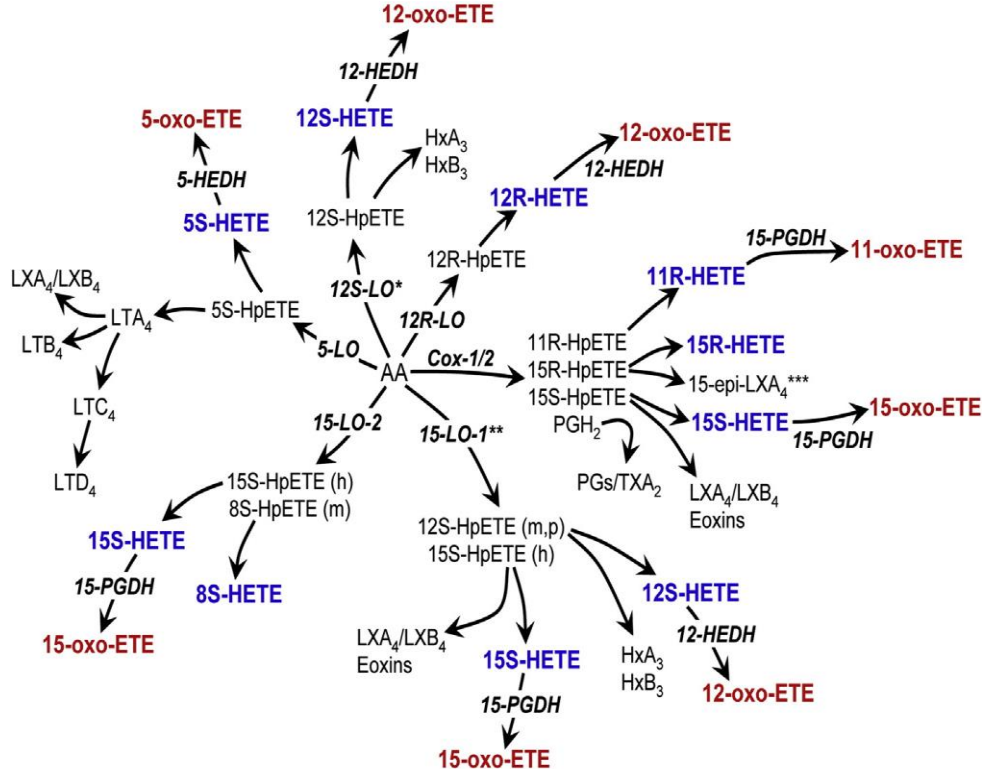
Siklooksijenaz Yolu

COX yolu ile ARA ve diğer yağ asitlerinden çeşitli prostoglandin (PG), prostosiklin ve tromboksan (TX) türleri üretilir. Bu yolda ilk olarak COX enziminin katalizlediği reaksiyon ile PGH-2 üretilir. PGH-2 hızlı bir şekilde PGE-2 sentetaz tarafından biyolojik olarak aktif olan PGE-2'ye sentezlenir (Harris, Casto ve Harris, 2014). PGE-2 vazodilatasyon, acı, ağrı ve ateş için esansiyel bir aracıdır (Li, Yang, ve Zhou, 2014).



Şekil 3. ARA'in COX Yolu. (Knab, Grippo, ve Bentrem, 2014).

COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Daha önce tanımlanmış olan COX-1 enzimi birçok dokudaki hücre membranının yapıcısı olarak ifade edilirken; COX-2 enzimi sitokinler, büyüme faktörü ve endotoksinler gibi çeşitli faktörleri tetikleyici olarak bilinir (Tolba ve diğ., 2014). COX-2 enzim sentezinin artması, proinflamatuvar oluşumun evrensel transkripsiyon faktörü olarak bilinen nükleer faktör kapp β (NF- $\kappa\beta$) aktivasyonu ile başlar. Akut inflamasyonda COX-2 enzimi endotel hücrelerde, epitel hücrelerde, stromal hücrelerde, monosit ve lenfositlerde PGE-2 üretimini bazal düzeyin 100 katına çıkarır. Bu durum inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine neden olmaktadır. (Harris ve diğ., 2014). Son yıllarda COX enziminin üçüncü bir izoformu olduğu gösterilmiş ve bu COX-3 olarak adlandırılmıştır (Tolba ve diğ., 2014). Yapılan bazı çalışmalarda böcek hücrelerine köpek COX-3 enziminin iki ayrı varyantı transfer edilmiş ve bu varyantlardan birinin kodladığı enzimin yüksek miktarda PGE2 sentezi görülmüştür (İlkaya, Yılmaz, ve Karakuş, 2013). LOX ve COX yolunda lökotrienlere ve prostoglandinlere ek olarak oxoeicosatetraenoic asit (oxo-ETEs) ve lipoksinler üretilmektedir.



Şekil 4. ARA'nın COX ve LOX Metabolitlerinin Oluşum Mekanizması. (Powell ve Rokach, 2014).

Oxoicosatetraenoic asit (oxo-ETEs)

KETEs (keto-ETEs) olarak da ifade edilen *Oxo-ETEs*, HETEs'lerin farklı pozisyonlarının dehidrojenazlarla oksidasyonu sonucunda oluşur. HpETEs'lerden enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla üretilir. Yapılan çalışmalarda lokotrienler ve prostoglandinlerin etkileri kadar açık olmasa da HETEs ve oxo-ETEs'lerin çeşitli biyolojik etkileri gösterilmiş ve astım, kanser, diyabet gibi hastalıklarda rol oynadıkları belirtilmiştir. Son yıllarda zebra balığı üzerinde yapılan bir çalışmada 5-oxo-ETE'nin dokularda oluşan lökosit hasarında önemli bir rolünün olduğu saptanmıştır. 12-oxo-ETE'nin sinir hücrelerinde nötrofiller üzerine etkisi kanıtlanmış, 15-oxo-ETE'nin endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuş ve antianjiyogenik etkisi olduğu belirlenmiştir (Powell ve Rokach, 2014). Snyder, Revello, Liu, ve Zhang (2013) yaptıkları çalışmada 11-oxo-ETE'nin endotel hücreler ve kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiğini bulmuştur.

Lipoksinler

İnflamasyonun sonlanması ve oluşan hasarın ortadan kalkması ARA metabolitleri olan prostoglandinler ve lökotrienlerden oluşan pro-inflamatuvar lipid mediyatörlerin sentezinin anti-inflamatuvar etkili lipoksin (LX) sentezine kayması sayesinde gerçekleşir. Lipoksinler, nötrofil birikmesini inhibe ederken monosit birikmesini aktive ederek ölü hücrelerin ve artıklarının ortamdan uzaklaştırılmasını ve dokunun yeniden yapılanmasını başlatırlar (Hendek ve Erdemik, 2012). LXA4 ve LXB4 inflamatuvar yanıtı durdurucu ajanlardır ve hücreleri normal homeostazına geri döndürmektedir. LXA4 ve LXB4'ün aktiviteleri lipoksin reseptörleri ile etkileşime girmeleri sonucunda gerçekleşir. Lipoksin A reseptörü (ALXR) proinflamatuvar sinyalleri azaltır ve nötrofil göçünü sonlandırır. Ayrıca monosit ve makrofajlardaki LTB4 aktivitesini inhibe eder. Ayrıca LXA4, LTD4 reseptörünün kısmi agonistidir ve reseptör-LTD4 bağlantısını bloke eder (Wisastra ve Dekker, 2014).

Sitokrom P450 Yolu

Sitokrom p450 yolu ω -hidroksilasyon ve epoksijenaz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. ω -Terminal hidroksilasyon ile ARA'den 16-, 17-, 18-, 19 ve 20-HETE (Hidroksieikozatetraenoik asit) alkol formları oluşur (Yuan ve diğ., 2014). 20-HETE bunlar arasında en çok dikkat çeken metabolit olup küçük arterlerdeki vazokonstriktör etkisi ile böbrekte iyon transportunda rol oynar (Powell ve Rokach, 2014). Epoksijenaz reaksiyonları sonucunda ise ARA'den 14,15-, 11,12-, 8,9-, ve 5,6-EETs (cis-epoksieikozatrienoik asit) oluşmaktadır (Yuan ve diğ., 2014).

ARAŞIDONİK ASİT METABOLİTLERİNİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Diyabetes Mellitus

Diyette yüksek LA alımına bağlı olarak artan ARA metabolizması sonucu oluşan proinflamatuvar eikozanoidler ve endokannabinoidler inflamasyon ve bazı hastalıkların gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (Chilton ve diğ., 2014). 12S-LOX ve 15-LOX-1 enziminin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda oluşan proinflamatuvar ve proapoptotik etkileri bilinen 12S-HETE'nin diyabet üzerinde etkileri olduğu kanıtlanmıştır. 12S-HETE'nin sitokinler gibi glukozaya yanıt olan insülin sekresyonunu inhibe ettiği ve NAPH oksidaz-1 (NOX-1) enzimini indükleyerek pankreas adacık hücrelerine hasar verdiği görülmüştür. NOX-1 enzimi reaktif oksijen moleküllerinin oluşumunu sağlar ve glikozun stimüle ettiği insülin salınımını azaltmaktadır. 12S-HETE'in bu etkisi 12S-LOX inhibitörleri tarafından bloke edilebilmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada 15-LOX-1 enzimi baskılanan ve yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde adipoz doku inflamasyonu ve insülin direncinin azaldığı görülmüştür (Powell ve Rokach, 2014).

Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hastalıklarında genellikle COX yolu ürünleri olan PG'lerin ve TX'ların etkisi görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada hepatoselüler karsinomada, COX-2 enzimi sentezinin normal durumlara göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum HCC'da COX-2 enziminin potansiyel rolü olduğunu düşündürmektedir (Wu, Wu, Wan, ve Zhang, 2014). Diğer bir karaciğer hastalığı olan hepatik iskemi reperfüzyon hasarı karaciğer rezeksiyonu ve naklinde görülen major klinik problemlerden biridir. Karaciğer iskemisi sonrası sağlanan reperfüzyon sonucu görülen inflamatuvar yanıt önemli karaciğer disfonksiyonuna neden olmaktadır. Salınan inflamatuvar sitokinler (PG-TX gibi ARA metabolitleri) nötrofil agregasyonu, vazokonstriksiyon gibi etkilere yol açar. Önceki çalışmalarda COX-2 inhibisyonun mide, beyin, böbrek ve karaciğeri iskemi reperfüzyonundan koruduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda COX-2 aktivitesinin hepatik iskemi reperfüzyon hasarında karaciğer dokusu hasarını arttığı söylenebilir (Tolba ve diğ., 2014).

İnflamatuvar Hastalıklar

İnflamasyon yaşam için gerekli ve çoğunlukla yararlı bir durum olmakla birlikte sürekli ve şiddetli inflamasyon vücutta hasara sebep olmaktadır. ARA metabolitleri inflamasyon sürecinde etkin olarak rol oynamaktadırlar. Yapılan çalışmalar ARA metabolitlerinden lökotrienlerin inflamatuvar hastalıklarda semptom oluşumuna katkı sağladığı ayrıca bu hastalıkların oluşumunda da muhtemel rolleri bulunduğunu göstermektedir. (Radmark ve diğ., 2014). İnflamatuvar hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve deneysel kolit modeli patogenezinde yer alan mediyatörler arasında ARA metabolizmasının COX ve LOX yollarına ait çeşitli ürünlerin yer aldığını gösteren pek çok çalışma vardır. İBH olan hastaların rektal diyalizatlarında veya kolorektal mukozal biyopsi örneklerinde PGE2, LTB4, LTC4, 12-HETE, 15-HETE, TXA2, TXB2 ve trombosit aktive edici faktör düzeylerinde oldukça anlamlı artışlar olduğu ve bu mediyatörlerin düzeyi ile inflamasyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Oktar ve Alican, 2000). Diğer bir inflamatuvar hastalık olan romatoid artrit de ARA metabolitlerinin etkisine rastlanmaktadır. Romatoid artritli hastaların sinovial sıvılarında yüksek düzeyde LTB4 bulunmuş ve hastalarda NF-κβ aktivitesi yüksek olduğu saptanmıştır. 15-LOX metaboliti 15S-HETE ise NF-κβ yolu aktivasyonunda rol oynamaktadır (Wisastra ve Dekker, 2014). Yapılan çalışmalarda ARA metabolitlerinin etkisine inflamatuvar deri hastalıklarında da rastlanmıştır. Bunlardan psoriasisde lökotrienlerin oluşumu için gerekli olan 5-LOX enzim düzeyi psoriatik plaklarda belirgin olarak yüksek bulunmuş, psoriasisli hastaların lezyonu olmayan derisinden alınan örneklerde 5-LOX enziminin normalden 2.6 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Atopik dermatitli hastaların lezyonel ve perilezyonel bölgesinden alınan örneklerde LTB4 ve PGE2'nin biyolojik olarak aktif düzeylerde saptanmasına rağmen, aynı hastaların lezyonsuz deri örneklerinde normal düzeylerde bulunmuştur. Atopik dermatitli hastalardan alınan lökositlerde artmış LTB4 ve LTC4 sentezi rapor edilmiştir (Aksoy ve diğ., 2001). Tüm bu veriler ışığında, LOX aktivitesinin ve lökotrien biyosentezinin inhibisyonunun inflamatuvar hastalıklarda yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir (Wisastra ve Dekker, 2014).

Kardiyovasküler Hastalıklar

ARA metabolitleri ve idrardaki 8-epi-prostaglandin F(2α) oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için duyarlı ve bağımsız risk faktörlerindedir. Kore'de yapılan bir çalışmada serum ARA düzeyi ile LDL, okside LDL ve 8-epi-prostaglandin F(2α) arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu görülmüştür. (Chilton ve diğ., 2014). Park ve diğerleri (2010) Japonya'da yaptıkları çalışmada kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin serum ARA ve serum ARA/LA oranlarının yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. ARA metabolitlerinden lökotrienlerin aterosklerozis oluşumunu sağladığı ve ek olarak LTC4'ün abdominal aort anevrizmasında rolü olduğu belirtilmektedir. (Radmark ve diğ., 2014). Ayrıca akut miyokard infarktüsünde ve koroner arter spazmında serumda LTC4 benzeri aktivitenin yükseldiği daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (Dörtlemes ve diğ., 1991).

EETs'ler glomerüler arterlerde vazodilatasyona neden olmaktadır. 20-HETE ve EETs'nin hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı ve andrenal iskemi reperfüzyon hasarında böbreği koruyucu etkileri vardır. 20-HETE sentezinin inhibisyonu renal ve serebral arterlere hasar vermekte, ayrıca bu bölgelerdeki kan akış regülasyonu bozulmaktadır. 20-HETE renal vasküler direnci arttırıp, glomerüler sirkülasyonda basıncı düşürerek hipertansiyondan kaynaklanan glomerüler hastalıkların gelişimini önlemektedir (Fan, Muroya, ve Roman, 2014). Son olarak 15 LOX-1 ve 15 LOX-2 metaboliti olan 15-HETE'nin, NF- κ B yolunu aktive ederek pulmoner arter inflamasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular LOX yolunun inhibe edilmesinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni strateji olabileceğini göstermektedir. (Wisastra ve Dekker, 2014).

Kanser

Son zamanlarda epidemik, klinik ve hayvan çalışmaları ARA metabolizması sonucu oluşan eikozanoidlerin karsinojenik etkilerini kanıtlanmıştır. Yapılan bir çalışmada ARA salınımının prostat kanserli hücrelerin çoğalmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu etki 5-LOX ve FLAP inhibitörleri ile yok edilebilmektedir (Chilton ve diğ., 2014). Pankreas kanserinde, 5-LOX enzimi ve LTB4 seviyesinin arttığı görülmektedir. 5-LOX metaboliti olan LTB4'ün, NF- κ B yolunu aktive ederek tümör oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir. 15-LOX-1 metabolitlerinin lenf damarlarında tümör hücrelerinin çoğalmasına ve lenf nodu metastazına neden olarak göğüs kanserine sebep olduğu gösterilmiştir. Kolon kanseri olan vakalarda 15-LOX-1 aktivitesi yüksek düzeyde saptanmış ve bunun olası sebebi olarak NF- κ B yolunu aktive edilmesi gösterilmektedir. (Wisastra ve Dekker, 2014). Diğer bir ARA metaboliti olan PGE-2 epidermal büyüme faktörlerini uyararak ve hücre çoğalmasını sağlayarak tümör gelişimi hızlandırmaktadır. (Montrose ve diğ., 2014). Ayrıca COX-2 enzimi aktivitesiyle oluşan PGE2'nin meme kanseri oluşumunda başlatıcı ve ilerletici etkileri bulunmaktadır. Diyet ile alınan yüksek n-6 yağ asitleri COX-2 aktivitesini arttırdığı, COX-2 inhibisyonunun meme kanseri oluşum riskini düşürdüğü gözlenmiştir (Harris ve diğ., 2014). Prostaglandinlerin barsak homeostazının sürdürülmesinde katkıları olmasına rağmen fareler üzerinde yapılan çalışmalarda mikrozomal PGE sentetaz-1 (mPGES-1) enziminin ortadan kaldırılması intestinal sistemde tümör oluşumuna karşı koruyucu etkiler göstermiştir (Montrose ve diğ., 2014). Son zamanlarda çalışmalar mide kanserinde COX-2 sentezinin artması sonucu inflamasyonun şiddetlendiği ve bu durumun helicobacter pylori gibi midede karsinojen etkiye sahip olduğunu göstermiştir. (Wang, Chen, ve Liu, 2014). Düzenli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımında kolon kanseri riskinin %43, akciğer kanseri riskinin %28, meme kanseri riskinin %25 ve prostat kanseri riskinin %27 azaldığı belirtilmektedir (Knab ve diğ., 2014).

Diğer Hastalıklar

ARA metabolitlerinin birçok hastalığın gelişiminde veya önlenmesinde etkisinin bulunduğu çalışmalar ile desteklenmiştir. Bahsi geçen hastalıklar dışında bu metabolitler psikolojik, nörolojik, periodontal ve akciğer hastalıklarında da rol oynamaktadırlar.

Yapılan çalışmalar depresyonun patofizyolojisinde inflamasyonun rol oynadığını ve inflamasyonda proinflamatuvar etkili sitokinlerin ve PGE2'lerin seviyelerinin arttığını belirtmektedir. Buradan sonuçla antidepressan etkili ilaçların, depresyon tedavisindeki etkilerini PG'ler ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu üzerinden gerçekleştirerek antiinflamatuvar etki meydana getirdikleri söylenebilir (Koç, Süleyman, ve Polat, 2007). Travmatik beyin hasarı bulunan farelerin beyin hipokampuslarında COX-1 ve PGE2 sentezinin önemli derecede arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda COX-1 inhibisyonunun, beyin hastalıklarında gerçekleşen nöron hasarını azalttığı belirtilmiştir (Shang ve diğ., 2014). Periodontal hastalıkların patogeneğinde COX-2 ve lipit mediyatörleri ile ilgili çalışmalar günümüzde halen sürmektedir. COX-2'nin periodontal hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde çeşitli rollere sahip olduğu yönünde görüş vardır. Lokalize agresif periodontitisli bireylerin dişeti oluğu sıvısından alınan örneklerde PGE2, 5-LOX kökenli ürünler, LTB4 ve LXA4 bulunmuştur. Monosit ve makrofajların da periodontal hastalıklarda PGE2 üretimi için ana kaynak olduğu gösterilirken, nötrofillerin de araşidonik asit metabolitleri için kaynak olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda lipoksinin nötrofil içgöçünü ve nötrofil başlangıçlı doku yaralanmasını kısıtlayarak periodontitis için koruyucu bir rolünün olduğunu da vurgulamıştır (Hendek ve Erdemik, 2012). Akciğer hastalıklarında ARA metabolitlerinden lökotrienlerin etkisini gösteren çalışmalar sıklıkla mevcuttur. Lökotrienlerin astım patogeneğinde rol oynayan önemli ve güçlü mediyatörlerden olduğu bilinmektedir ve astımdaki hava yolu enflamasyonuna bağlı akut ve kronik değişikliklerin birçoğunun gelişimine lökotrienlerin katkısı konusunda şüphe yoktur (Özer ve Yosunkaya, 2005). Bunun dışında yapılan çalışmalarda sistenil lökotrienlerin solunum dokularında ödem oluşturduğu ve alerji durumlarında akciğerde yüksek seviyede buldukları saptanmıştır (Wisastra ve Dekker, 2014).

SONUÇ

Günümüzde diyetle alımı artan n-6 yağ asitlerinin vücudumuzdaki ARA ve metabolitlerinin üretimini arttırdığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok hastalığın gelişimi hızlanmış ve insidansı artmıştır. ARA metabolitlerinin vücut savunması için önemli olduğu göz ardı edilmemekle birlikte aşırı

üretimini hastalıklara zemin hazırladığı ve hastalıkların seyrini kötü yönde etkilediği kanıtlanmıştır. Hastalıkların gelişiminde önemli bir yere sahip olan bu yağ asidi dikkate alınmalı ve tıbbi beslenme tedavisi bu araştırmalar göz önünde bulundurulurken düzenlenmelidir.

KAYNAKÇA

- Aksoy, L., Şentürk, N., Cantürk, T., ve Turanlı, A.Y. (2001). Deri Hastalıklarında Lökotrienlerin Rolü. *Türkderm*, 35, 337-340.
- Alvheim, A.R., Malde, M.K., Osei-Hyiaman, D., Lin, Y.H., Pawlosky, R.J., Madsen, L., Kristiansen, K., ve diğ. (2012). Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity*, 20, 1984–1994.
- Chilton, F.H., Murphy, R.C., Wilson, B.A., Sergeant, S., Ainsworth, H., Seeds, M.C., ve Mathias, R.A. (2014). Diet-Gene Interactions and PUFA Metabolism: A Potential Contributor to Health Disparities and Human Diseases. *Nutrients*, 6, 1993-2022.
- Dörtlemeç, H., Dörtlemeç, Ö., Ercan, S., Çengel, A., Eren, S., Aksoy, A., vd. (1991). Kararlı Angina Pektoriste Leukotrien C₄. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları*, 19, 209-212.
- Fan, F., Muroya, Y., ve Roman, R.J. (2014). Cytochrome P450 eicosanoids in hypertension and renal disease. *Wolters Kluwer Health*, 24(1), 37-46
- Harris, M.Z., Harris, R.E., ve Casto, B.C. (2014). Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(4), 677-692.
- Hendek, M.K., ve Erdemir, E.O. (2012). Periodontal Hastalık ve Lipoksinler. *KÜ Tıp Fak Dergisi*, 14(2), 24-32
- İlkaya, F., Yılmaz, M.Z., ve Karakuş, O. (2013). Parasetamol Ve Siklooksijenaz Enzim İnhibisyonu. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 30, 9-14.
- Knab, L.M., Grippo, P.J., ve Bentrem, D.J., (2014) Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *World Journal of Gastroenterology*, 20(31), 10729-10739
- Koç, F., Süleyman, H., ve Polat, B. (2007). Antidepresan İlaçların Sıçanlarda Antiinflamatuvar Aktivitesi. *The Eurasian Journal of Medicine*, 39, 169-172
- Lazic, M., Inzaugarat, M.E., Povero, D., Zhao, I.C., Chen, M., Nalbandian, M., vd.,(2014). Reduced Dietary Omega-6 to Omega-3 Fatty Acid Ratio and 12/15-Lipoxygenase Deficiency Are Protective against Chronic High Fat Diet-Induced Steatohepatitis. *PLoS ONE 9(9)*, e107658. doi:10.1371/journal.pone.
- Li, J., Yang, W., ve Zhou, X. (2014). Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by activating cAMP-response element-binding protein in rat peritoneal macrophages. *Immunology*, 143, 287–299.
- Montrose, D.C., Nakanishi, M., Murphy, R.C., Zarini, S., McAleer, J.P., Vella, A.T., vd. (2014). The role of PGE2 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 116-117, 26-36
- Oktar, B.K., ve Alican, İ. (2000). İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Etiyopatogenezindeki Olası Mekanizmalar ve Mediyatörler. *Türkiye Tıp Dergisi*, 7(3), 155-161.
- Özer, F., ve Yosunkaya, Ş. (2005). Astım Ve Lökotrienler. *Genel Tıp Dergisi*, 15(2), 91-99.
- Park, J.Y., Paik, J.K., Kim, O.Y., Chae, J.S., Jang, Y., ve Lee, J.H. (2010). Interactions between the APOA5 -1131 T > C and the FEN1 10154 G > T polymorphisms on omega6 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and coronary artery disease. *J. Lipid. Res*, 51, 3281–3288.
- Powell, W.S., ve Rokach, J. (2014). Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochimica et Biophysica Acta*, 16, 4C: 2, 4, 7, 8.
- Radmark, O., Werz, O., Steinhilber, D., & Samuelsson, B. (2014). 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 9, 4C: 2, 3, 5
- Ramsden, C.E., Hibbeln, J.R., ve Majchrzak-Hong, S.F. (2011). All PUFAs are not created equal: Absence of CHD benefit specific to linoleic acid in randomized controlled trials and prospective observational cohorts. *World Rev. Nutr. Diet.*, 102;30–43.
- Shang, J.L., Cheng, Q., Yang, W.F., Zhang, M., Cui, Y., ve Wang, Y.F. (2014). Possible roles of COX-1 in learning and memory impairment induced by traumatic brain injury in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(12), 1050-1056
- Snyder, N.W., Revello, S.D., Liu, X., Zhang, S., ve Blair, A. (2013). Cellular uptake and antiproliferative effects of 11-oxo-eicosatetraenoic acid. *J Lipid Res*, 54(11), 3070–3077.
- Tolba, R.H., Fet, N., Yonezawa, K., Taura, K., Nakajima, K., Hata, K., vd. (2014). Role of Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibition by Meloxicam in Ischemia/ Reperfusion Injury of the Rat Liver. *European Surgical Research*, 53, 11–24

- Wang, Z., Chen, J., ve Liu, J. (2014). COX-2 Inhibitors and Gastric Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. <http://www.hindawi.com/journals/grp/2014/132320/cta/> adresinden 12 Ekim 2014 tarihinde alınmıştır.
- Wisastra, R., ve Dekker, F.D. (2014). Inflammation, Cancer and Oxidative Lipoxygenase Activity are Intimately Linked. *Cancers*, 6, 1500-1521.
- Wu, H., Wu, X., Wan, G., ve Zhang, S. (2014). Associations between *Cox-2* rs20417 and rs5275 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(10), 6898-6905.
- Yuan, D., Zou, Q., Yu, Z., Song, C., Huang, S., Chen, S. Vd. (2014). Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1841, 1272–1284.