

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ve n-3, n-6 Yağ Asitleri

Dyt. Neriman İNANÇ , Dyt. Mendane SAKA

Özet: Son yıllarda yapılan çalışmalarda deneysel olarak oluşturulmuş inflamasyondaki ödemin EPA ile azaltıldığı, bu etkinin ise LTB_5 sentezini artırıp, PGE_2 sentezini azaltarak oluşturduğu gözlenmiştir. Ayrıca n-3 yağ asitlerinden zengin balık yağının sitokinazın dokulardaki düzeyinde modülasyonlarla inflamasyonu azalttığı belirlenmiştir.

Bu derlemede eikosanoidlerin inflamatuvar barsak hastalıklarındaki etkinliği irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Eikosanoid, inflamatuvar barsak hastalıkları.

İnsanlar ve hayvanlar n-3, n-6 pozisyonundaki çift bağları sentezleyememektedir. Bundan dolayı bu yağ asitlerinin öncülleri olan linoleik asitin diyetle alınması gerekmektedir. Ayrıca organizmada n-3 ve n-6 yağ asitleri birbirine dönüşmezler. Linolenik asitten sentezlenen 20 c'lu 4 çift bağ içeren arasidonik asit (AA) ve diğer 20 c'lu çok derecede doymamış elzem yağ asitlerinden eikosanoidler sentezlenmektedir (1,2).

Eikosanoidler, hücrelerdeki birçok olayı ve organların fonksiyonlarını etkilemekte, birçok metabolik ve fizyolojik olayda düzenleyici rol oynamaktadırlar. Farklı eikosanoidlerin farklı durumlarda sentez edilip etkilerini göstermelerinde rol oynayan faktörler son derece karmaşıktır ve henüz iyi bilinmemektedir. Ancak vücut dokularındaki yağ asidi bileşiminin, sentez edilen eikosanoid miktarını ve tipini etkilediğini gösteren kanıtlar bulunmakta, vücut dokularının yağ asidi bileşimini belirleyen faktör de diyetin yağ bileşimi olmaktadır (3). Diyetle alınan yağ asitleri bileşimi Şekil-1'de gösterilmiştir.

Summary: n-3, n-6 FATTY ACID AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Recent investigations have shown that oedema in experimentally inflamed tissues is decreased by EPA, and it is observed that this effect is due to increasing LTB_5 synthesis and decreasing PGE_2 synthesis. Also it is cleared that modulating the tissue levels of cytokinase, fish oil, rich in n-3 fatty acids, decreases inflammation.

In this study, efficiency of eicosanoids in inflammatory bowel disease is reviewed.

Key words: Inflammatory bowel disease, eicosanoids.

Eikosanoidler 2 sınıf altında incelenir.

1. Siklooksijenaz yolu ile oluşan prostanoidler (prostoglandin, prostosiklin, tromboksan)

2. Lipoksijenaz yolu ile oluşan lökotrienler (LT)

Lökotrienler ve hidroksi yağ asitleri, lipooksijenaz siklusu üzerinden arasidonik asit veya eikosapentaenoik asitten yapılır. Lökositlerde, lenfositlerde ve trombositlerde farklı lökotrienlerin sentez edilmesine yol açan farklı lipoksijenazlar vardır (1,3).

Lökotrienler; lökosit, mastositoma hücreleri, makrofaj ve nötrofillerde sentezlenen eikosanoidlerin bir grubudur. İmmünolojik ve immünolojik olmayan uyarılara karşı sentezlenirler (1,4). İnsan nötrofillerinde lökotrien B_4 (LTB_4) kemotatik bir ajandır. Lökosit kemotaksisine nötrofil yapışmasına neden olur. Bu etkinliğinden dolayı LTB_4 inflamasyonu yol açmaktadır.

n-3 yağ asitlerinden zengin balık yağı verilen kişilerin nötrofil ve monositlerinde LTB_4 yapımının balık yağı verilmeyen kişilerden önemli derecede düşük olduğu belirlenmiştir. İnsanlarda

YAĞ ASİDİ

YAPI

SEMBOL

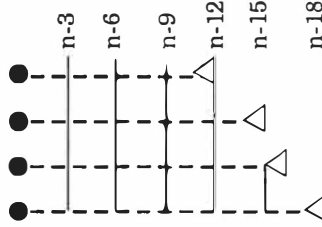
Doymuş yağ asitleri
(Satüre yağ asitleri)

Lorik

Miristik

Palmitik

Stearik



C12:0

C14:0

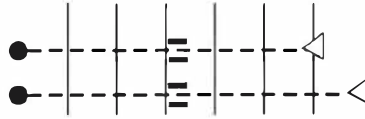
C16:0

C18:0

Tekli doymamış yağ asitleri
(monoansatüre yağ asitleri)

Oleik

Erüstik



C18:1

(n-9)

C22:1

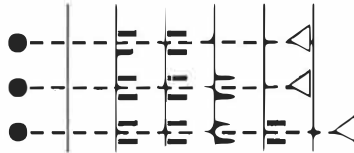
(n-9)

Çoklu doymamış yağ asitleri
(Poliansatüre yağ asitleri)

Linolenik

Gamma-Linolenik

Araşidonik



C18:2

(n-6,9)

C18:3

(n-6,9,12)

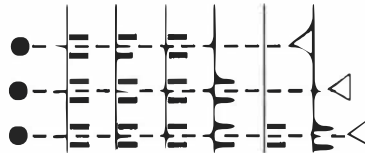
C20:4

(n-6,9,12,15)

Alfa-linoleik

Ekosa-pentaenoik

Dokosa-heksoenoik



C18:3

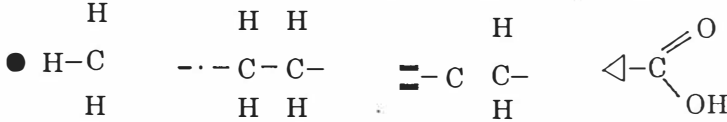
(n-3,6,9)

C20:5

(n-3,6,9,12,15)

C22:6

(n-3,6,9,12,15,18)



eikosopentaenoik asit (EPA) alımı ile nötrofil kemotaksisi ve yapışması azalmaktadır. Çünkü EPA'dan sentezlenen LTB_5 , LTB_4 'e göre biyolojik yönden çok daha az aktiftir. EPA alımı ile arasıdonik asitin kullanımı azalarak LTB_4 yerine, daha zayıf kemotaksi ve inflamasyona neden olan LTB_5 sentezinde artış olmaktadır (1,5). Bu durum EPA'nın inflamasyon olayını niçin azalttığını açıklayabilmektedir. Ayrıca EPA, arasıdonik asit ile yer değiştirdiğinden prostoglandin E_2 (PGE_2) sentezinde bir azalma olabilmektedir. PGE_2 'nin hayvan ve insanlarda inflamasyonda etkin olduğu bilinmektedir. EPA'dan zengin diyet tüketen toplumlarda, romatizmal artrit, ülseratif kolit, psoriasis insidansının diğer toplumlardan düşük olduğu saptanmıştır. Hayvanlarda deneysel olarak

oluşturulmuş inflamasyondaki ödemin EPA ile azaltıldığı, bu etkinin ise LTB_5 sentezini artırıp, PGE_2 sentezini azaltarak oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ayrıca n-3 yağ asitlerinden zengin balık yağının sitokinin dokulardaki düzeyinde modülasyon veya eikosanoid sentezindeki değişmelerle de inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. (6) Prednisone ve Sulfasalizin tedavisi sonlandıktan sonra 4 ay süre ile 18 maxepa kapsülünün (3,24 gr EPA, 3,16 gr DNA) aktif ülseratif kolitli hastalara verilerek yapılan çalışmada, balık yağının rektal dializat LTB_4 düzeyinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların histolojik bulgularında ve ağırlık kazanmalarında da olumlu etkisi olduğu ortaya konmuştur (7). 11

ülseratif kolitli hastada yapılan çalışmada ise 8 ay süre ile günde 4,2 g. verilen n-3 yağ asidinin mukozal LTB₄ düzeyinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı vurgulanmıştır (8).

43 ülseratif kolitli hastadan rastgele seçilmiş 16 hastaya maxeha. 19'una primerose yağı, 8'ine ise zeytinyağı placebo olarak verilmiştir. Primerose yağı alanlarda dışkılama sıklığı maxepa ile karşılaştırıldığında 6 ayda anlamlı şekilde düzelmiş ve tedavi tamamlandıktan sonra 3 ay değişmemiştir. Çalışmacılar ülseratif kolitte terapik amaçla balık yağı kullanılmamasını, ancak primerose yağının faydalı etkilerinin olabileceğini savunmuşlardı (9). 10 hastaya 15 g. maxepa kapsülü (2,7 g EPA) verilerek yapılan çalışmada ise prednisone kullanan 5 hastadan 4'ünde steroid dozunun azaltıldığı, 3 hastada herhangi bir gelişme olmadığı saptanmıştır. Sigmoidoskopik bulgular ve günlük gaita ağırlığında tedaviye cevap alınmış ve ülseratif kolitte diyetel olarak balık yağı ilavesinin olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir (10).

0,6 g EPA içeren lipid emülsiyonu ile 2 hafta parenteral olarak beslenen 10 aktif Crohn hastasının tedavi öncesi lökotrien B5 düzeyi sağlıklılarından oldukça düşük bulunmuş, balık yağı ilavesinden sonra bu miktar anlamlı derecede artmıştır. LTB₅/LTB₄ oranı da artmış, LTB₄ düzeyinde farklılık görülmemiştir. Aktif Crohn hastalarında günde 0,6 gr EPA'nın intravenöz verilmesinin lökotrienleri etkilediği ve Crohn

hastalığının klinik düzelmesi ile EPA ilişkisi açısından bu konuda ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (11).

73 aktif inflamatuvar barsak hastası ve 107 kontrol üzerinde yapılan çalışmada, deneklerin plazma yağ asidi profili gaz likit kromatografi ile ölçülmüştür. Aktif ülseratif kolit ve Crohn hastaların plazma - linoleik ve DNA düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek, dihomolinenik asit düzeyi ise düşük bulunmuştur. Ağır hastalarda plazma n-3 yağ asitleri (18:3n3 ve C22: 6n3) düzeylerinin sağlıklılarından düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla aktif iflamatuvar barsak hastalıklarında çok derecede doymamış uzun zincirli yağ asitlerinin tüketiminin artması ile biosentezlerin arttığı bildirilmiştir. n-3 poliunsature yağ asitlerinin dokulardaki eikosanoid sentezi ile ilgili olmaları nedeni ile inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmalarının henüz açıklık kazanmadığı savunulmuştur (12). Aynı çalışmada malnutrisyon tanası konan hastaların açlık plazma yağ asitlerinin ölçümü yapılmıştır. Malnutrisyonlu hastalarda plazma stearik asit (C18: 0), n-3, n-6 serilinin düşük olduğu, linoleik (C18:2n6) ve linoleik asit (C18: 3n3) düzeylerinde ise diğer gruplara göre bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur. Çok derecede doymamış uzun zincirli yağ asitleri düzeylerindeki düşüklük elongaz ve desaturaz aktivitelerinin yetersiz olmasına bağlanmıştır (13).

KAYNAKLAR

1. Taşçı, N., Başoğlu, S.: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri ve Sağlıkla İlişkileri, Bes. ve Diyet Dergisi, 1989,18:1,101-110.
2. Baysal, A.: Lipidler, Beslenme, 1990, 27-41.
3. Unilever, N. V. and Unilever PLC.: Edible Fats Nutrition Information Committee, 1992,9.
4. Weaver, B. J., Holdo, J.: Health Effects and Metabolism Dietary Eicosapentaenoic Acid, Prog.Food and Nutr. Science. 1988, 12:111.
5. Sinopoulos, A.P.: W-3Fatty Acids in Growth and Development and in Health and Disease, Nutr.1988, 10-19.
6. Ross, E.: The Role of Marine Fish Oils in the Treatment of Ulcerative Colitis, Nutr. Rev. 1993, 51(2): 47-9.
7. Stenson, WF., Cort, D., Rodgers, J., Burakoff, R., Deschysver, K.: Dietary Supplementation with Fish Oil in Ulcerative Colitis, Ann. Intern Med. 1992, 116(8): 609-14.
8. Aslan, A., Triadafilopoulou, G.: Fish Oil Fatty Acid

- Supplementation in Active Ulcerative Colitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study, Am. J. Gastroenterol. 1992, 87(4): 432-7.
9. Greenfield, S.M., Green, AT., Teare, JP., Jenkins, AP., Punchard, NA.: A Randomized Controlled Study of Evening Primerose Oil and Fish Oil in Ulcerative Colitis, Aliment. Pharmacol. Ther. 1993, 7(2): 159-68.
10. Salomon, P., Kornbluth, A., Janowitz, HD.: Treatment of Ulcerative Colitis with Fish Oil n-3-Omega Fatty Acid: An Open Trial, J.Clin. Gastroenterol, 1990, 12(2): 157-61.
11. Ikenata, A., Hiwatachi, N., Kinouchi, Y., Yamazaki, H., Kumagai, Y., Ito, K: Effect of Intravenously Infused Eicosapentaenoic Acid on the Leukotriene Generation in Patients with Active Crohn's Disease, Am. J. Clin. Nutr. 1992, 56(5),938-42.
12. Esteve, M., et al.: Plazma Polyunsaturated Fatty Acid Pattern in Active Inflammatory Bowel Disease, Gut, 1992,33:1365-1369.
13. Ramirez, M., Cabre, E., et al.: The Influence of Malnutrition in Polyunsaturated Fatty Acid Profile of Inflammatory Bowel Disease, The. Am.J.Clin. Nutr, 1990, 9:62.