



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PSÖRİAZİSLİ HASTALARIN ERİTROSİT
MEMBRAN OMEGA-6/OMEGA-3 YAĞ ASİDİ
ORANI VE BU ORANIN HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Serap ÖZER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2013



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PSÖRİAZİSLİ HASTALARIN ERİTROSİT
MEMBRAN OMEGA-6/OMEGA-3 YAĞ ASİDİ
ORANI VE BU ORANIN HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Serap ÖZER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Asım ÖREM

TRABZON-2013

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Asım ÖREM

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Serap ÖZER'in hazırladığı **“Psöriazisli Hastaların Eritrosit Membran Omega-6/Omega-3 Yağ Asidi Oranı ve Bu Oranın Hastalık Aktivitesiyle İlişkisinin İncelenmesi”** başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Asım ÖREM

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Asım ÖREM

Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN

Yrd. Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE

Tarih:/.../201...

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10.12.2012

Serap ÖZER

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda bana yardımcı olmaya çalışan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Asım Örem başta olmak üzere, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Orhan Değer' e, Sayın Prof. Dr. E. Edip Keha' ya, Sayın Doç. Dr. Birgül Vanızor Kural' a ve Sayın Doç.Dr. Ahmet Alver' e,

Çalışmamın yürütülmesi sürecinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Fulya Balaban Yücesan'a,

Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Savaş Yaylı'ya, Arş. Göv. Sadık Öztürk'e, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Kurtuluş Buruk'a, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Ahmet Menteşe'ye,

Çalışma grubunda yer alan gönüllülere,

Biyokimya Anabilim Dalındaki tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bitirme süresince sabrı ve desteğiyle yanımda olan nişanlım Arş. Gör. Dr. Selçuk Yaman'a, yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Tuğba Bahçekapılı'ya,

Hayatımın her alanında bana destek olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Arş. Gör. Serap ÖZER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BEYAN	
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER, KISALTMALAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET	1
SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Psöriazis	5
4.2. Lipidler	7
4.2.1. Yağ Asitleri	7
4.2.1.1. Esansiyel Yağ Asitleri	10
4.2.1.1.1. Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitleri	10
4.2.1.1.2. Omega-6/Omega-3 Yağ Asitlerinin Oranının Önemi	11
4.2.1.1.3. İnflamasyonda Omega Yağ Asitlerinden Eikosanoidlerin Sentezi	13
4.2.1.1.3.1. Omega-6 Yağ Asitlerinden Sentezlenen Eikosanoidler	15
4.2.1.1.3.2. Omega-3 Yağ Asitlerinden Sentezlenen Eikosanoidler	17
5. GEREÇ VE YÖNTEM	20
5.1. Gereç	20
5.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	20
5.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	21
5.2. Yöntem	21
5.2.1. Deneyin Planlanması ve Numunelerin Toplanması	21
5.2.2. Tam Kan ve Serumda Tayin Edilen Biyokimyasal Parametreler	22

5.2.3. Eritrosit Membranının Elde Edilmesi	22
5.2.4. Eritrosit Membranındaki Yağ Asitlerinin Ekstraksiyonu	23
5.2.5. Yağ Asitlerinden Metil Esterlerinin Hazırlanması	23
5.2.6. Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi	24
5.2.7. Hastaların PASI Skorunun Belirlenmesi	27
5.3. İstatistiksel Analizler	27
6. BULGULAR	28
6.1. Psöriazisli Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Eritrosit Membranı Yağ Asitleri Değerleri	28
6.2. Sağlıklı Kontrol ve Psöriazisli Hasta Gruplarının Cinsiyetlerine Göre Yağ Asitlerinin Çeşitleri ve Yüzde Oranları	31
6.2.1. Sağlıklı Kontrol Grubunun Cinsiyetine Göre Eritrosit Membranı Yağ Asitleri Değerleri	31
6.2.2. Psöriazisli Hasta Grubunun Cinsiyetine Göre Eritrosit Membranı Yağ Asitleri Değerleri	32
6.3. Psöriazisli Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubuna Ait Tam Kan ve Serumda Tayin Edilen Biyokimyasal Parametre Değerleri	33
6.4. Çalışma Gruplarındaki Çalışılan Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler	34
6.4.1. Psöriazisli Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler	34
6.4.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler	35
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	44
8.1. Sonuçlar	44
8.2. Öneriler	45
9. KAYNAKLAR	47
10. ETİK KURUL ONAYI	51
11. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. AA'dan sentezlenen eikosanoid metabolitleri ve özellikleri	16
Tablo 2. Eikosapentaenoik asit ve DHA'dan sentezlenen eikosanoid metabolitleri ve özellikleri	18
Tablo 3. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar malzemeleri ve üretici firmaları	20
Tablo 4. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, üretici firmaları ve ürün kodları	21
Tablo 5. Yağ asidi standardının içeriği	26
Tablo 6. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait eritrosit membranı yağ asitleri değerleri	29
Tablo 7. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının eritrosit membranı SFA, MUFA, PUFA ve SFA/PUFA değerleri	30
Tablo 8. Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlerine göre eritrosit membranı yağ asitleri değerleri	32
Tablo 9. Psöriazisli hasta grubunun cinsiyetlerine göre eritrosit membranı yağ asitleri değerleri	33
Tablo 10. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait lipid profilini ve inflamasyonu gösteren parametrelerin değerleri	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Yağ asitlerinin karbon numaralandırmaları ve omega adlandırma sistemi	8
Şekil 2. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin konfigürasyonu. (a) Doymuş, (b) Cis-çift bağ, (c) ve (d) doymuş ve cis doymamış yağ asitlerinin istiflenmeleri	9
Şekil 3. Çoklu doymamış yağ asitlerinin biyosentezi	11
Şekil 4. Araşidonik asitten PG'lerin ve TX'lerin sentezi	14
Şekil 5. Araşidonik asitten LT'lerin sentezi	15
Şekil 6. Araşidonik asitten ve EPA'dan sentezlenen eikosanoidler	19
Şekil 7. Gaz kromatografisi cihazında kullanılan standardın kromatogramı	25
Şekil 8. Çalışma grubuna ait yağ asitlerinin kromatogram örneği	30
Şekil 9. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait ω -6/ ω -3 yağ asidi oranları	31
Şekil 10. Psöriazisli hasta grubunun ω -6/ ω -3 oranı ile Lökosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 11. Psöriazisli hasta grubunun CRP ile TK değeri arasındaki korelasyon grafiği	36
Şekil 12. Psöriazisli hasta grubunun CRP ile LDL-K değeri arasındaki korelasyon grafiği	36
Şekil 13. Psöriazisli hasta grubunun CRP ile ESH değeri arasındaki korelasyon grafiği	37

KISALTMAR, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AA	Araşidonik asit
ALA	Alfa linolenik asit
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
DGLA	Dihomo gama linolenik asit
DHA	Dokosaheksaenoik asit
EPA	Eikosapentaenoik asit
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FID	Alev iyonizasyon dedektörü
GC	Gaz kromatografisi
GLA	Gama linolenik asit
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HETE	Hidroksieikosatetraenoik asit
IL	İnterlökin
LA	Linoleik asit
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
MUFA	Tekli doymamış yağ asitleri
PASI	Psöriazis Alan Şiddet İndeksi
PG	Prostaglandin
PMNL	Polimorfonükler lökosit
PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
SD	Standart sapma
SFA	Doymuş yağ asidi
TG	Trigliserid
TK	Total kolesterol

TNF	Tümör nekrozis faktör
TX	Tromboksan

Simgeler

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
Δ	Delta
ω	Omega

Formüller

O₂	Oksijen molekülü
12-HETE	12-hidroksi 5,8,10,14 eikosatetraenoik asit
5-HPETE	5-hidroperoksi-6,8,11,14 eikosatetraenoik asit
NaCl	Sodyum klorür
H₂SO₄	Sülfirik Asit
EDTA	Etilen daimin tetraasetik asit
BF₃	Bor triflorür

ÖZET

PSÖRİAZİSLİ HASTALARIN ERİTROSİT MEMBRAN OMEGA-6/OMEGA-3 YAĞ ASİDİ ORANI VE BU ORANIN HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Psöriazis oksidatif stres, anormal plazma lipid metabolizması ve yüksek sıklıkta kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili kronik, tekrarlayan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu hastalıkta, omega-6 (ω -6) yağ asidi olan araşidonik asitten (AA) türevli eikosanoid metabolitlerinin artışının inflamasyonda önemli rol oynadığı gözlenmektedir. Diyetle alınan omega-6/omega-3 yağ asidi oranının inflamatuvar hastalıklarda önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Fazla miktarda omega-3 (ω -3) yağ asidi tüketilmesiyle hücre membranlarında bulunan ω -6/ ω -3 yağ asitleri oranının, ω -3 yağ asitleri lehine değiştiği gözlemlenmiştir. Böylece, inflamasyonda ω -3 yağ asitlerinden üretilen eikosanoid metabolitlerinin düşük inflamatuvar etki gösterdikleri görülmektedir. Bu verilere dayanarak çalışma grubunun eritrosit membranlarında ω -6/ ω -3 yağ asidi oranını ve bu oranın hastalığın şiddetiyle ilişkisini bulmak amaçlandı. Çalışma grubu 30 psöriazisli hasta ve 36 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Eritrosit membranlarında yağ asidi analizi gaz kromatografisi ve alev iyonizasyon dedektörü kullanılarak tespit edildi. Çalışma grubunun lipid profilleri ve inflamasyon parametreleri de analiz edildi. Sağlıklı kontrol grubuna göre ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı psöriazisli hastalarda önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). PASI (Psöriazis Alan Şiddet İndeksi) skoru ile bu oran arasında bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$). Psöriazisli hasta grubunda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) değeri düşük, trigliserid (TG), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç olarak, psöriazisli hasta grubunda gözlenen artmış ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı hastalığın inflamatuvar sürecinde önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: C reaktif protein, Eritrosit membranı ω -6/ ω -3 yağ asitleri oranı, İnflamasyon, PASI skoru, Psoriasis

SUMMARY

INVESTIGATION OF ERYTHROCYTE MEMBRANE OMEGA-6/OMEGA-3 RATIO AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Psoriasis is a common chronic and recurrent inflammatory skin disorder that has been associated with oxidative stress, abnormal plasma lipid metabolism and with high frequency of cardiovascular events. Increment of eicosanoid metabolites derivate from arachidonic acid (AA) which is an omega-6 (ω -6) fatty acid may play an important role of inflammation observed in psoriasis. Omega-6/omega-3 fatty acid ratio taken by diet was considered to have significant influence on inflammatory diseases. It was observed that ω -6/ ω -3 fatty acids ratio placed in cell membrane was found to be changed in favor of ω -3 fatty acids when the amount of ω -3 fatty acids consumption was increased. Therefore, eikosanoid metabolites derivate from ω -3 fatty acids show low inflammatory effects in the inflammation. In view of these data, it was aimed to find out ω -6/ ω -3 fatty acid ratio in the erythrocyte membrane in patients with psoriasis and its relationship with the disease activity. Study group was consisted of 30 patients with psoriasis and 36 healthy controls. Analyses of fatty acids in the erythrocyte membrane were performed by using gas chromatography and flame ionisation detector. Also lipid profiles and inflammation parameters of the sample were analyzed. ω -6/ ω -3 fatty acid ratio was found to be significantly higher in patients with psoriasis compared to healthy control group ($p < 0.05$). There is no significant correlation between the ratio and PASI score ($p > 0.05$). High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was found to be decreased while triglyceride (TG), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESH) levels were increased ($p < 0.05$).

It was concluded that increased ω -6/ ω -3 fatty acid ratio observed in patient with psoriasis may play an important role in inflammatory process of the disease.

Key Words: C-reactive protein, Erythrocyte membrane ratio of ω -6/ ω -3 fatty acids, Inflammation, PASI Score, Psoriasis

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Psöriazis, deride üzeri sedef rengi pullarla kaplı kızarıklıklar şeklinde ortaya çıkan, keratinosit hiperproliferasyonu görülen, kronik, tekrarlayan, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1, 2).

İnflamatuvar deri hastalıklarında eritrosit membranlarının şeklinde değişiklikler görülmektedir (3, 4). Pek çok çalışma göstermiştir ki psoriasis farklı hücre tiplerindeki, plazma membran değişiklikleri ile bağlantılıdır ve bu patolojik değişiklikler sadece keratinositlerin hücre membranı ile sınırlı değildir (5, 6). Psöriazisli hastaların eritrosit membranlarının fonksiyonel bütünlüğünde de değişimler olduğu bilinmektedir (7).

Hücre membranlarında bulunan ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin oranı inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Omega-6 yağ asitlerinden olan AA'dan sentezlenen lökotrien (LT) B₄ ve 12-hidroksi 5,8,10,14 eikosatetraenoik asit (12-HETE), psöriatik lezyonlarda yüksek miktarda bulunmaktadır ve bu metabolitler proinflamatuvar özelliğe sahiptir. Araşidonik asit metabolitlerinin, inflamatuvar hücreler için kemotaktik etkileri de vardır. Omega-6 serisi AA'dan prostaglandin (PG) E₂, PGF₂, tromboksan (TX) A₂, LTB₄ gibi güçlü inflamatuvar bileşikler oluşurken ω -3 serisinden PGE₃, PGF₃, TXA₃ ve LTB₅ gibi daha düşük inflamatuvar etki gösteren bileşikler oluşur (8).

Diyetle fazla miktarda ω -3 yağ asidi alınmasıyla; granülosit, trombosit, monosit, lenfosit ve endotel hücreleri gibi birçok hücre membranının dışında eritrosit membranında da bulunan ω -6 yağ asitlerinin oranının, ω -3 yağ asitleri lehine değiştiği gözlemlenmiştir (9). Koroner arter hastalığı, diyabet, kanser, obezite, otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, astım ve depresyon gibi birçok hastalıkta bu oran üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Omega-6/omega-3 yağ asidi oranının düşük olması batı toplumlarında yüksek prevelanslı birçok kronik hastalık riskinin düşürülmesinde istenilen bir durumdur (10). Günlük diyetle alınan ω -6/ ω -3 yağ asidi oranının dengesinin çok önemli olduğu ve kronik deri hastalığı olan psöriaziste bu oranın azalmasının yararlı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (2).

Omega-6 serisinden olan AA'dan sentezlenen birçok eikosanoid metaboliti psöriazisinde görülen inflamatuvar süreçte ve psöriazisin patogenezinde rol almaktadır (11). Omega-3 yağ asidinden üretilen eikosanoid metabolitlerinin inflamasyonu azaltacağı ve hastalık üzerinde olumlu etki oluşturacağı ileri sürülmüştür (12). Fakat yapılan bazı çalışmalara göre, diyetle ω -3 yağ asidi takviyesinin hastalık üzerindeki olumlu etkisi ile klinik bulgular arasında tam bir ilişki bulunamamıştır (13).

Eritrositlerin yarılanma ömrü ve sistemik dolaşımında bulunması nedeniyle beslenmeye bağlı olarak ω -6/ ω -3 yağ asidi oranını vücutta en iyi gösteren parametrelerden biri olduğundan, bu oranın eritrosit membranlarında değerlendirilmesi düşünülmüştür. Psöriazisli hastaların eritrosit membranlarında ω -6/ ω -3 yağ asidi oranını gösteren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, ω -3 yağ asidinin daha az inflamatuvar özellik göstermesinden dolayı hastalığın şiddetini azaltıcı yönde etki göstereceği göz önüne alınarak, psöriazisli hastaların eritrosit membranlarında ω -3 ve ω -6 yağ asidi oranını tespit etmek ve hastalığın şiddetini gösteren PASI skoru ile bu oranının ilişkisini incelemektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Psöriazis

Psöriazis; dünyada tahminen 125 milyon insanı etkileyen, oksidatif stres, anormal plazma lipid metabolizması ve yüksek sıklıkta kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili, kronik, tekrarlayan inflamatuvar bir deri hastalığıdır (14, 15). Deri hastalıklarının yüzde 6-8'ini oluşturur. Görülme sıklığı coğrafik, ırksal ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde ve beyaz ırkta tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (16). Her iki cinsten eşit oranda ve her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Başlangıç yaşının 15-25'li ve 50-60'lı yaşlarda iki kez pik yaptığı bilinmektedir (15). Yapılan ilk çalışmalarda batı toplumlarına göre Grönland Eskimolarının psöriazis prevalansının düşük olduğu belirlenmiştir. Eskimoların diyet alışkanlıklarında ω -3 yağ asidi tüketiminin fazla olması bunun ortaya çıkışındaki faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler doğrultusunda, psöriazisin patogeneğinde önemli bir bulgu olan ω -6 yağ asidi serisinden AA'dan üretilen ve güçlü proinflamatuvar özelliğe sahip eikosanoidlerin inflamasyonda artacağı düşünülmektedir (11, 9).

Psöriazisin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalık, keratinositlerin hiperplorifasyonu, artmış cilt vaskülerizasyonu, artmış fibroblast aktivasyonu, dermis ve epiderminin lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir (13). Ayrıca lenfokin sekresyonu, serbest radikallerin artışı ve lipid peroksidasyonu da görülmektedir. Psöriazisteki inflamasyonun merkezinde AA'dan üretilen eikosanoid metabolitlerin artışı önemli yer tutmaktadır (11, 17).

Psöriaziste hiperlipoproteineminin nedeni tam olarak belli değildir. Yapılan çalışmalarla bu hastalıkta plazma lipidlerinde ve adipoz dokuda linoleik asidin ve alfa linolenik asidin azaldığı gösterilmiştir. Böylece fosfolipidlerin yağ asidi bileşimindeki değişiklikler, örneğin AA artışı hücre membranının serbest radikallere maruziyetini artırarak lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna neden olur (14, 18, 19).

Yapılan çalışmalarda psöriazisde çeşitli hücre membranlarında değişiklikler görülmektedir. Bu patolojik değişiklikler lökositlerde de gözlenmektedir (5, 6). Psoriatik hastalardaki polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) membran akışkanlığının azalması düzensiz hücre şekli ile ilişkilidir. Bu hastalardaki nötröfillerin kemoataktanlara kemotaktik cevabı ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu da belirgindir (7, 20).

Araşidonik asit metabolitleri olan PG, TX, LT ve hidroksieikosatetraenoik asitler (HETE) birçok fizyolojik ve patolojik olayda yer alırlar. Epidermal büyümenin ve farklılaşmanın düzenlenmesini sağlayan eikosanoidler kan damarlarını ve inflamatuvar hücreleri etkilemektedirler. Bu yüzden AA'dan sentezlenen eikosanoidlerin psöriazisin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Psöriatik lezyonlarda hiperplazinin olduğu, epidermin farklılaşmasının tamamlanamadığı, papiller dermisdeki kılcıl damarların genişlediği, epidermis ve dermiste lökosit infiltrasyonu olduğu görülmektedir (11). Ayrıca AA ürünü olan LTB₄, 12-HETE seviyelerinin lezyonsuz deriye göre lezyonlu deride belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir (2). Lökotrien B₄, keratinositler için büyüme faktörü ve çok kuvvetli bir kemotaktik faktör olup nötrofillerin epidermise kemotaksisini artırır (14). Omega-3 yağ asidinden zengin beslenme ile eikosapentaenoik asit (EPA), membran yapısında bulunan fosfolipidlerin ikinci karbonundaki AA'nın yerini alır. Bu sayede AA'dan türeyen PGE₂ ve LTB₄ gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımı azalır. Böylece ω -3 yağ asidi, ω -6 yağ asidiyle yarışmaya girerek daha hafif bir inflamasyon seyrine sebep olur (15). Omega-3 yağ asidinin bu özelliği sayesinde hastalığın şiddetini azaltıcı yönde etki ettiği gözlemlenmektedir (16).

Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin oranı, oluşacak eikosanoid ürün tipinin belirlenmesinde çok önemlidir. Bu nedenle diyetle ω -3 yağ asidi alınımının artması, AA'dan üretilen inflamatuvar eikosanoid metabolitlerinin üretimini azaltacağı ve daha az inflamatuvar özellik gösteren eikosanoidlerin metabolitlerinin üretimini artırarak inflamatuvar hastalık şiddeti üzerinde olumlu etki göstereceği kabul gören yaygın bir görüştür (19).

4.2. Lipidler

Lipidler; hücrelerde bulunan, heterojen yapıda olan kloroform, eter ve benzen gibi apolar çözücülerde kolayca çözünen, suda çözünemeyen organik biyomoleküllerdir (21). Vücutta enerji kaynağı olarak kullanılmalarının dışında esansiyel yağ asitlerinin, hücre membranlarının yapısında yer alması, yağda çözünen vitaminlerin emilmesi ve eikosanoid sentezinde de ön madde olarak fonksiyon göstermeleri yağların organizmadaki önemini göstermektedir (22).

Lipidler, birkaç şekilde sınıflandırılabilir. Yaygın olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır (21).

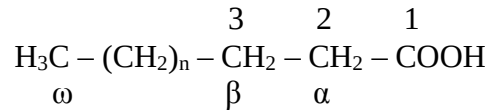
1. Yağ asitleri
2. Nötral yağlar
3. Fosfolipidler
4. Glikolipidler
5. Mumlar
6. Steroidler ve terpenler

4.2.1. Yağ Asitleri

Yağ asitleri, vücutta serbest halde yani esterleşmemiş formda ve triaçilgliserol gibi daha karmaşık moleküllerde yağ asit esterleri olarak bulunur. Serbest yağ asitleri düşük seviyelerde de olsa tüm dokularda bulunur. Yağ asitleri, fosfolipidler ve glikolipidler gibi membran lipidlerinin yapısal bileşenidir. Ayrıca prostaglandin olarak adlandırılan hormon benzeri maddelerin üretiminde öncü olarak görevlidir. Triaçilgliserol formunda olan esterleşmiş yağ asitleri, adipoz hücrelerde depolanarak vücudun enerji kaynağı olarak kullanılır (23).

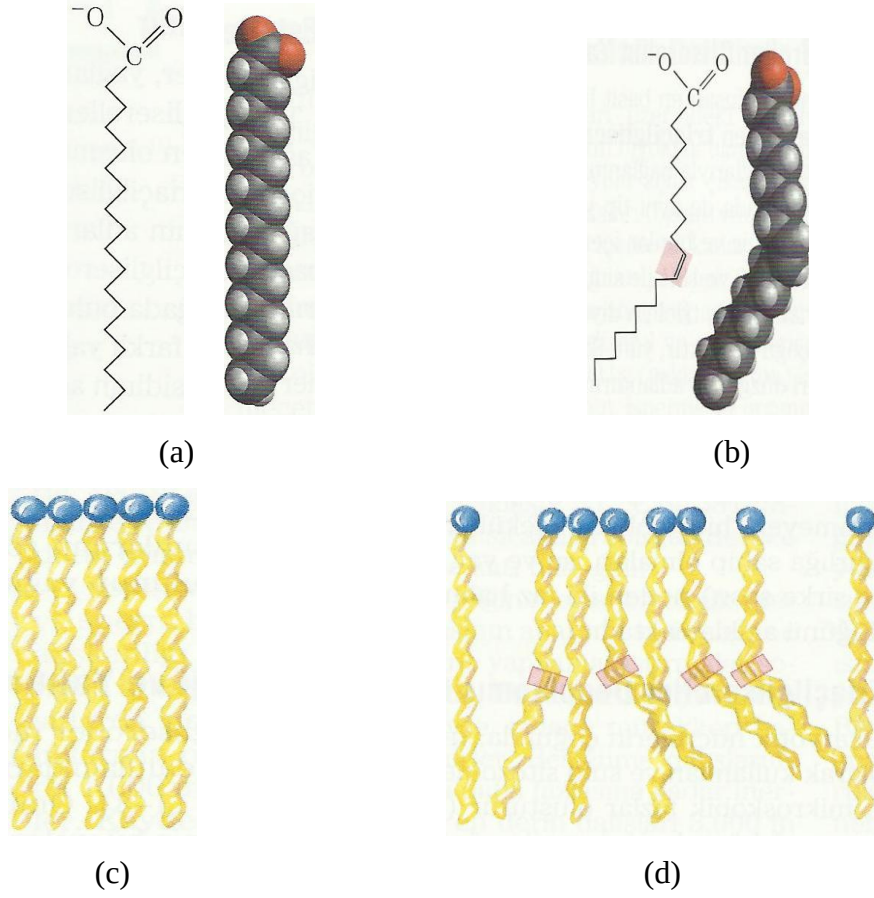
Yağ asitleri $R-COOH$ kapalı formülüyle gösterilen monokarboksilik asitlerdir. Burada R grubu doymuş bir hidrokarbon zinciri olabildiği gibi bir veya daha fazla karbon-karbon çift bağı ihtiva eden doymamış uzun bir hidrokarbon zinciri de olabilir.

Sistematik isimlendirilmeleri, hidrokarbon zinciri isminin sonuna “oik” ekinin getirilmesiyle yapılır. Örneğin, C₁₈ doymuş yağ asidinin adı oktadekanoik asittir. Yağ asidi karbon atomları karboksil ucundan başlayarak numaralandırılır. Karboksil karbonu 1 numaralı karbondur. İkinci karbon atomu alfa (α), üçüncü karbon atomu beta (β) ve en sondaki metil karbon atomu ise omega (ω) olarak adlandırılır (Şekil 1). Ayrıca ilk çift bağın bulunduğu ω karbonuna göre de doymamış yağ asitleri ω-3, ω-6, ω-7 veya ω-9 gibi isimler alır (21, 24).



Şekil 1. Yağ asitlerinin karbon numaralandırmaları ve omega adlandırma sistemi

Yağ asidi zincirinde çift bağ yoksa doymuş yağ asidi [Saturated Fatty Acid (SFA)] veya zincir bir ya da daha fazla çift bağ içeriyorsa doymamış yağ asidi olarak adlandırılır. Doymamış yağ asitleri ise tekli doymamış yağ asitleri [Monounsaturated Fatty Acid (MUFA)] ve çoklu doymamış yağ asitleri [Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA)] olmak üzere ikiye ayrılırlar (19). Çift bağın yeri delta (Δ) sembolünün üzerine yazılan rakamlarla belirtilir. Örneğin; cis-Δ⁹, 9 ve 10 nolu karbon atomları arasında bir cis çift bağı, trans-Δ² de 2 ve 3 nolu karbonlar arasında bir trans çift bağı olduğunu ifade eder. Doğal yağlardaki doymamış yağ asitlerinin, çift bağa bağlı hidrojenleri aynı yönde olduğu için çift bağlarındaki geometrik konfigürasyon cis formundadır. Eğer bu hidrojenler zıt yönde ise çift bağlarındaki geometrik konfigürasyon trans formunda olur. Şekil 2’de gösterildiği gibi doymuş ve doymamış yağ asitleri yapısal konformasyon yönünden birbirlerinden önemli derecede farklılıklar gösterir. Doymuş yağ asitlerinde hidrokarbon zinciri sonsuz sayıda konformasyona sahip olabilir. Çünkü omurgadaki her bir tekli bağın dönme serbestisi vardır. Doymamış yağ asitlerinde de dönme serbestisi olmayan çift bağda, eğer cis ise, 30°’lik bir bükülme vardır. Trans şekli ise, aynen doymuş yağ asitlerindeki benzer. Cis yağ asitleri istiflenemediklerinden aralarındaki Van der Waals çekimi, doymuş veya trans izomeri doymamış yağ asitlerine göre daha azdır. Bunun sonucu olarak erime noktaları daha düşüktür (21).



Şekil 2. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin konfigürasyonu. (a) Doymuş, (b) Cis-çift bağ, (c) ve (d) doymuş ve cis doymamış yağ asitlerinin istiflenmeleri (Nelson ve Cox'dan, 25)

Yağ asitlerinin erime noktaları, hidrokarbon zincirinin uzunluğu ve doymamışlık dereceleriyle yakından ilişkilidir. 12:0'dan 24:0'a kadar olan doymuş yağ asitleri, oda sıcaklığında katı halde iken aynı uzunluktaki doymamış yağ asitleri ise sıvı haldedir (25). Doymuş yağlardan zengin diyetle beslenme kan kolesterol düzeylerinde artışa neden olur ve bu yağlar hücrelerde, organlarda ve kan damarlarında birikebilir. Ayrıca çoklu doymamış yağlardan fakir, doymuş yağlardan zengin diyetle beslenen kişilerde ateroskleroz, koroner arter hastalığı, obezite, meme ve kolon kanseri gibi hastalıklara yakalanma riski artmaktadır (26). Doymamış yağ asitleri oda sıcaklığında sıvı halde olup bunlara örnekler olarak soya, kanola, zeytinyağı gibi bitkisel kaynaklı yağlar verilmektedir. Yüksek organizmalarda en bol bulunan doymamış yağ asitleri oleik asit, linoleik asit (LA), α -linolenik asit (ALA) ve araşidonik asittir (27). Bunlardan LA ve

ALA vücudun üretemediği ve besinler yoluyla alınması gereken esansiyel yağ asitleridir (28).

4.2.1.1. Esansiyel Yağ Asitleri

Esansiyel yağ asitleri, birçok fonksiyon için vücudun ihtiyacı olan çok önemli besinsel öğelerdir. Ayrıca bu yağ asitleri vücutta sentezlenemediğinden diyetle alınması zorunludur (28). İnsanlarda iki yağ asidi esansiyeldir. Bunlardan biri AA'nın öncül maddesi, prostaglandin sentezinin substratı ve ω -6 yağ asitlerinin öncülü olan LA, diğeri ise ω -3 yağ asitlerinin öncülü olan ALA'dır. Eğer diyetle LA bulunmuyorsa AA da esansiyel yağ asidi sınıfına girer (23). Esansiyel yağ asitlerinin başlıca kaynağı balık yağı ve bazı bitkisel yağlardır (29).

4.2.1.1.1. Omega-3 ve Omega-6 Yağ Asitleri

Vücutta çoklu doymamış yağ asitleri ω -3 ve ω -6 olmak üzere iki sınıfa ayrılır (30). Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri arasındaki temel fark, karbon zincirindeki çift bağın konumundan kaynaklanmaktadır (28). Esansiyel yağ asitlerinden olan LA ω -6 yağ asidi ve ALA ise ω -3 yağ asidi sınıfına girmektedir (31).

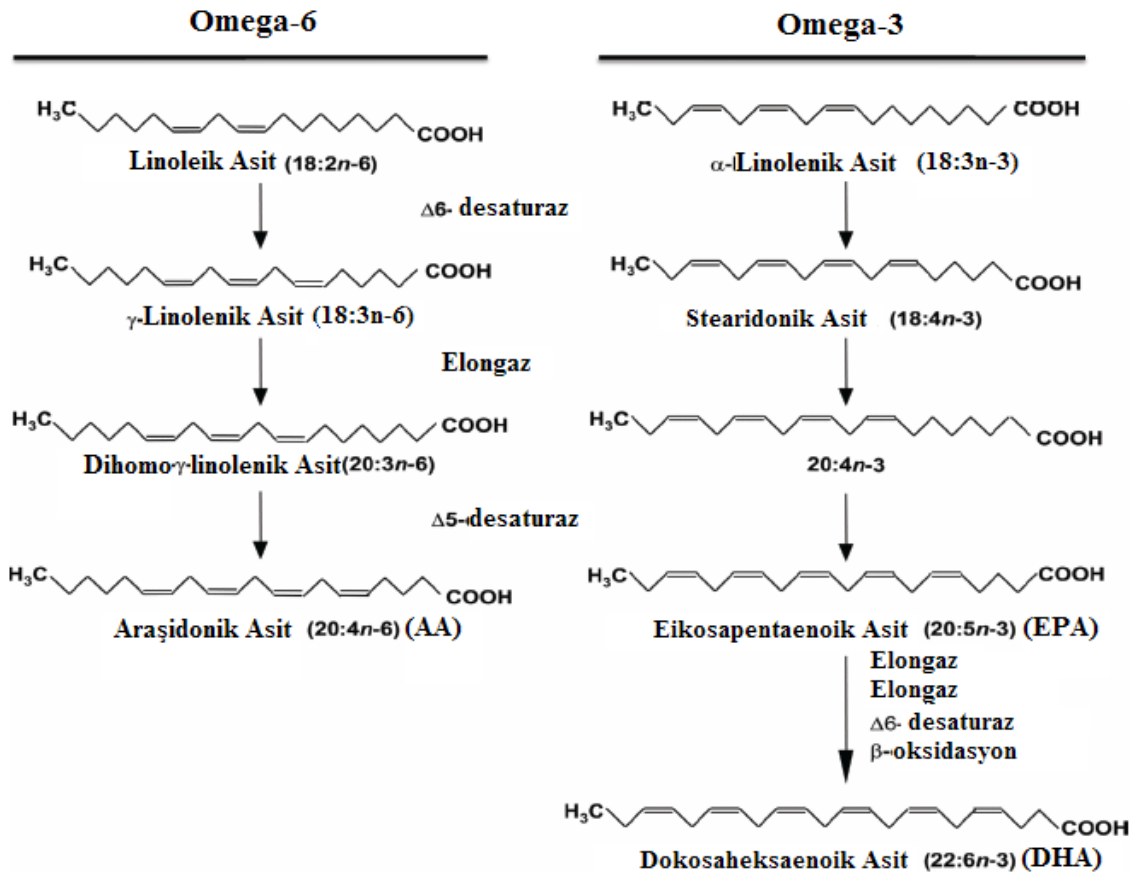
Omega-3 yağ asitlerinin zincir uzunluğu 18 ile 22 karbon arasında değişmektedir. Yağ asidi zincirinde sondaki metil karbon atomundan sonra gelen ilk çift bağ, 3. karbon atomundan başladığı için bu seriden olan yağ asitlerine ω -3 denmektedir (21).

Eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit (DHA), ω -3 yağ asidi sınıfından olup somon, tuna, uskumru, ringa, pisi balığı, sardalya gibi balıklarda önemli miktarda bulunmaktadır. Kanola, soya, ceviz, keten tohumu gibi bitkisel kaynaklı yağlarda ise ALA bulunur (27, 31).

Mısır, soya fasülyesi, ayçiçeği, aspur (yalancı safran), ceviz, fındık gibi bitkisel kaynaklı yağlar ω -6 yağ asitlerinin önemli kaynaklarıdır (27). Omega-6 yağ asitlerinden

LA'dan, zincir uzunluğunun uzaması ve desaturaz enzimler vasıtasıyla gama (γ)-linolenik asit (GLA), dihomogama-linolenik asit (DGLA) ve AA sentezlenmektedir.

Şekil 3'de gösterildiği gibi LA, Δ^6 desaturaz ile GLA'ya dönüştürülür ve GLA'ya iki karbon eklenerek zincir uzunluğunun artırılması ile de DGLA meydana gelir. DGLA'dan, Δ^5 desaturaz ile AA sentezlenir. Diyetle alınan ALA'dan, zincir uzatma ve Δ^6 ve Δ^5 desaturaz reaksiyonları ile EPA ve DHA sentezlenir (32).



Şekil 3. Çoklu doymamış yağ asitlerinin biyosentezi (Heiðarsdóttir'den, 33)

4.2.1.1.2. Omega-6/Omega-3 Yağ Asitlerinin Oranının Önemi

Omega-3 yağ asitlerinin önemi, ilk defa Gröndland eskimoları üzerinde yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Geleneksel gıdaları yüksek oranda yağ içermesine rağmen, bu insanların kalp ve romatizmal hastalıklara, astım ve endüstriyel ülkelerde sık görülen pek çok hastalığa karşı daha dirençli oldukları gözlenmiştir. Bunun nedeninin çoklu

doymamış yağları içeren balık ve deniz memelilerinin yağlarını yaygın olarak tüketmeleri olduğu ileri sürülmüştür (34, 9). Son yıllarda insanların gıda tüketim alışkanlıklarındaki değişimlere bağlı olarak margarin ve bitkisel sıvı yağlarının tüketiminin artması, ω -6 tüketiminin artmasına yol açmıştır. Batı tarzı beslenmeden dolayı ω -6/ ω -3 diyetel oranının 2:1'den 25:1 ve daha yüksek oranlara çıktığı düşünülmektedir. Bu artışın kardiyovasküler, kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların insidansının artışında payı olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre diyetle alınan ω -6/ ω -3 yağ asidi oranının 5:1 olmasının insan sağlığı açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (31).

Sağlıklı hücre fonksiyonları için hücre membranlarının asıl yapısal bileşenleri olan ω -3 ve ω -6 yağ asitlerini dengeli bir şekilde tüketmek gerekmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin, biyolojik membranların; membran bütünlüğü, iyon geçirgenliği, elastikiyet gibi fiziksel özelliklerinin düzenlenmesinde önemli katkısı vardır (35). Ayrıca hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asidi kompozisyonundaki anormallikler, membranın mikro yapısını değiştirebilir. Böylece sinyal iletiminde ve immünolojik regülasyonda da düzensizlik görülür (36).

Hücre membranının akışkanlığının diyet ve hastalıklara bağlı olarak değişmesi doğrudan hücre membranın geçirgenliğini değiştirmektedir. Bu durum membranda fonksiyon yapan enzimlerin aktivitelerini ve hormon reseptörlerini etkilemektedir. Örneğin, eritrosit membranının akışkanlığı, oksijen transportunu ve mekanik özellik gibi önemli fonksiyonel özellikleri düzenlemektedir (37, 38).

Omega-3 serisinden çoklu doymamış yağ asitlerinin inflamatuvar bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve diyabet gibi hastalıklar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Ayrıca erken dönemde beyin ve hücre gelişimi üzerine ve hastalıklara karşı vücut direncinin arttırılması yönünde yararlı etkilerinin de olduğu bilinmektedir (35).

Eikosanoidlerin sentezinin prekürsörü olan DHA, EPA ve AA; inflamatuvar reaksiyonları, immünolojik direnci, kardiyovasküler hastalıkları, yağ metabolizması

bozukluklarını, trombotik süreçleri ve kanser gibi hastalıkları etkilemektedir (18, 9, 39, 32).

Bu verilerden yararlanılarak ω -6 ve ω -3 yağ asitlerinin belirli oranda alınması ve bu oranda dengenin sağlanması insan sağlığı açısından önem taşımaktadır.

4.2.1.1.3. İnflamasyonda Omega Yağ Asitlerinden Eikosanoidlerin Sentezi

İnflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon veya doku hasarı gibi zararlı uyaranların yok edilmesini sağlayan koruyucu yanıttır. Fizyolojik olarak temel işlevi, enfeksiyonu iyileştirerek veya doku hasarını tamir ederek homeostazisi korumaktır (40). İnflamatuvar ürünler olan sitokinler, eikosanoidler, reaktif oksijen türleri gibi inflamatuvar ajanlar ve adhezyon molekülleri, akut ve kronik inflamasyon sürecinde oluşmaktadır (20).

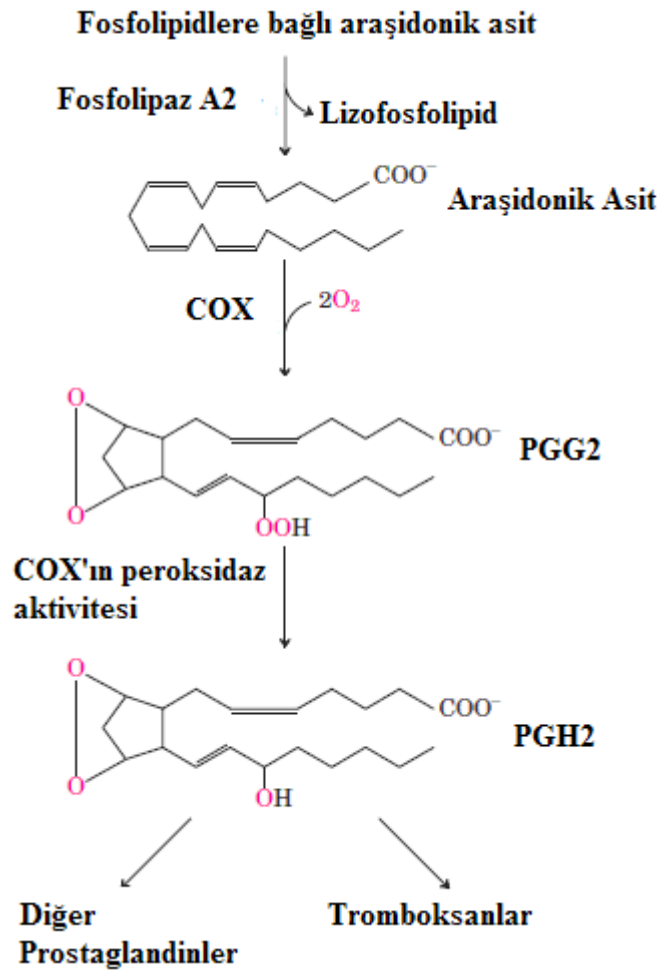
Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, organizmada eikosanoid ve ürünlerinin (PG, TX ve LT) öncüsüdür. Eikosanoidler, çok sayıda fizyolojik ve patolojik yanıtı ortaya çıkaran oldukça etkili bileşiklerdir. Bu bileşikler depolanmazlar, yarı ömürleri çok kısadır ve sentez bölgelerinde hızla inaktif ürünlere metabolize edilirler (23).

Vücutta ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin miktarının değişimi; pro ve daha zayıf inflamatuvar moleküller olan eikosanoidlerin kendi aralarındaki dengesini bozar (33). Omega-6 yağ asidi olan AA proinflamatuvar özellikleri olan 2. seri PG ve TX'lerin, 4. seri LT'lerin öncü yağ asididir. Omega-3 yağ asidi olan EPA ve DHA ise 3. seri PG ve TX'lerin, 5. seri LT'lerin öncüsüdür ve bu eikosanoidler daha zayıf etkili inflamatuvar özelliğe sahiptir (9, 39).

Eikosanoidlerin sentezinin besinsel öncülü olan LA, desaturaz enzimleriyle ve zincir uzama reaksiyonlarıyla AA'ya dönüşür. Şekil 4'de gösterilen AA bir takım sinyallere yanıt olarak fosfolipaz-A₂ enzimi tarafından membrana bağlı fosfolipidlerden salınır (23). Sonra düz endoplazmik retikulum enzimleri, serbest AA'yı prostaglandinlerin ve tromboksanların öncülü olan PGH₂ dönüştürür. PGH₂ oluşumu, iki

işlevli enzim olan siklooksigenazla (COX) katalizlenir. COX aktivitesi ilk basamakta, AA'yı PGG_2 'ye dönüştürmek için yapıya moleküler oksijen (O_2) sokar. İkinci basamakta ise PGG_2 'yi peroksidaz aktivitesiyle PGH_2 'ye çevirir. Prostaglandin H_2 hücreye özgün sentez yoluyla çeşitli prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşür (25, 23).

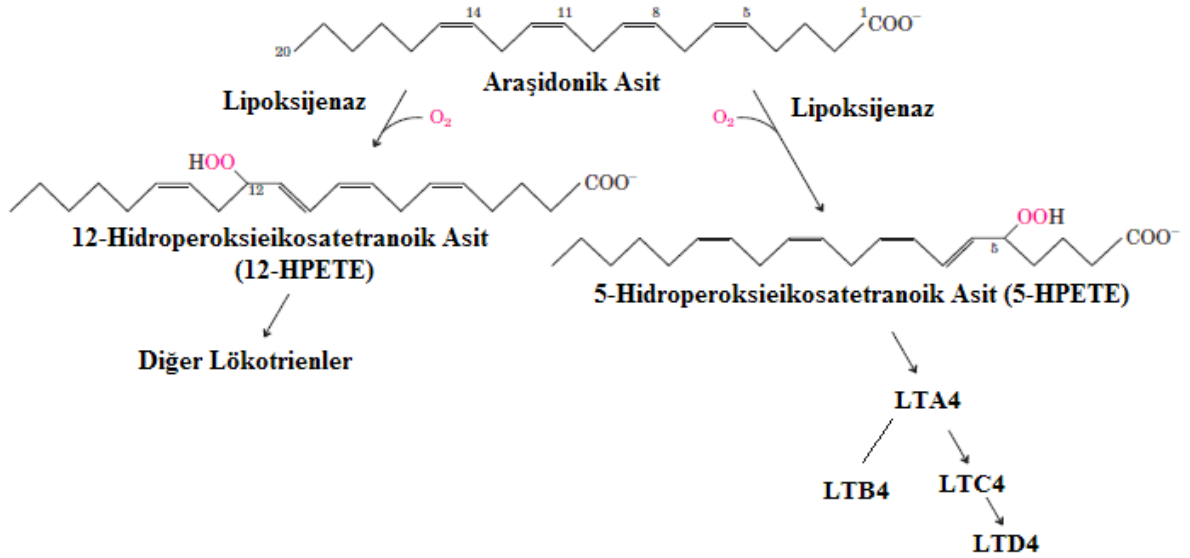
Kandaki trombositlerde bulunan tromboksan sentaz PGH_2 'yi diğer tromboksanların üretildiği TXA_2 'ye çevirir. Tromboksanlar kan pıhtılaşmasının erken basamaklarındaki trombosit agregasyonunu ve kan damarlarının daralmasını sağlar (25).



Şekil 4. Araşidonik asitten PG'lerin ve TX'lerin sentezi (Nelson ve Cox'dan, 25)

Lökotrienler alerjik reaksiyonların ve inflamasyonların düzenleyicileri olarak fonksiyon gösterirler. Şekil 5'de gösterilen bu bileşiklerin sentezi, AA'ya O_2 'nin

girmesini sağlayan birçok lipoksijenazın etkisiyle başlar. Bu sayede AA çeşitli lineer hidroperoksil asitlere dönüştürülür. Örneğin, nötrofillerdeki 5-lipoksijenaz (5-LOX), AA'yı 5-hidroperoksi-6,8,11,14 eikosatetraenoik asite (5-HPETE) dönüştürür. 5-HPETE ise çeşitli lökotrienlere dönüştürülür (25).



Şekil 5. Araşidonik asitten LT'lerin sentezi (Nelson ve Cox'dan, 25)

4.2.1.1.3.1. Omega-6 Yağ Asitlerinden Sentezlenen Eikosanoidler

İnflamatuar hücreler, batı tarzı beslenmeden dolayı yaklaşık %20 oranında AA içerdikleri için eikosanoidlerin sentezinde AA, öncül substrat olarak görev alır. İnflamasyonda hücre membranındaki fosfolipidlerde bulunan AA, fosfolipaz A₂ enzimi tarafından serbest hale geçer (39). Şekil 6'da gösterildiği gibi AA, COX enzimi tarafından 2. seri PG ve TX'lere, LOX tarafından 4. seri LT'lere dönüşür. Monositler ve nötrofiller PGE₂, makrofajlar PGF_{2α}, mast hücreleri de PGD₂ üretirler.

AA, 5-LOX yolu ile hidroksi ve hidroperoksi (5-HETE ve 5-HPETE) türevlerine dönüşür ve 4. seri LT'ler oluşur. Nötrofiller, monositler ve makrofajlar LTB₄ üretirken mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller LTC₄, LTD₄, LTE₄ üretir (11, 39).

Araşidonik asitten sentezlenen proinflamatuar özelliğe sahip olan PGE₂; vazodilatasyona, ateşe, ödeme ve ağrıya sebep olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre PGE₂'nin, fibroblastlarda COX-2 oluşumuna sebep olduğu ve bir takım reaksiyonlarla makrofajlarda inflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-6'nın üretimini arttırdığı bildirilmektedir (20).

Lökotrien B₄, damar geçirgenliğini artırır. Lökositler için kemotaktik ajan olarak görev alır. Granülositlerde reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve lizozomal enzimlerin oluşumuna sebep olur. Ayrıca TNF (Tümör Nekrozis Faktör), IL-1, IL-6 üretimini artırır. LTC₄, LTD₄, LTE₄ ise bronkokonstriktör, vazokonstriktör olarak görev yaparlar, aşırı duyarlılığa sebep olurlar ve damar geçirgenliğini artırırlar (37, 20).

Tromboksan A₂ ve B₂ trombosit agregasyonunu, düz kas kontraksiyonunu artırır ve hücre içi kalsiyumu mobilize eder (23, 19). Tablo 1'de AA'dan sentezlenen eikosanoid metabolitlerinin özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. AA'dan sentezlenen eikosanoid metabolitleri ve özellikleri (19)

Eikosanoid Metabolitleri	Eikosanoid Metabolitlerin Özellikleri
PGE ₂	Ateş, ağrı, ödeme sebep olur. Damar geçirgenliğini, IL-6 oluşumunu, Vazodilatasyonu artırır.
TXA ₂ -TXB ₂	Trombosit agregasyonuna, Vazokonstrüksiyona sebep olurlar.
LTB ₄	Lökositler için kemotaktik ajandır. Granülositlerde reaktif oksijen türlerinin, Lizozomal enzimlerin oluşumuna sebep olur. Damar geçirgenliğini, TNF, IL-1, IL-6 üretimini artırır.
LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	Bronkokonstriktör, Vazokonstriktör olarak görev yaparlar. Aşırı duyarlılığa sebep olurlar. Damar geçirgenliğini artırırlar.

4.2.1.1.3.2. Omega-3 Yağ Asitlerinden Sentezlenen Eikosanoidler

Diyetle fazla miktarda ω -3 yağ asidi alınmasıyla; eritrositler, granülositler, trombositler, monositler, lenfositler ve endotel hücreleri gibi birçok hücre membranında bulunan ω -6 yağ asitlerinin oranının, ω -3 yağ asitleri lehine değiştiği gözlemlenmiştir. Omega-3 yağ asitleri miktarındaki artış membran fosfolipidlerindeki EPA ve DHA miktarını artırır. Araşidonik asit ve EPA arasındaki fark bir çift bağ olduğu için, her iki yağ asidi de yarışma halindedir ve birbirlerinin yerine geçebilirler. Araşidonik asit ile yarışan ω -3 yağ asitleri, AA'ya göre çok daha düşük inflamatuvar etki gösterir ve daha zayıf kemotaktik ajanların üretimine neden olur (9). Şekil 6'da gösterildiği gibi EPA, COX enzimi tarafından 3. seri PG ve TX'lere, LOX tarafından 5. seri LT'lere dönüşür.

Omega-3 yağ asitlerinden sentezlenen TXA_3 , zayıf vazokonstrüksiyona ve zayıf trombosit agregasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca ω -3 yağ asidi miktarının artmasıyla vazodilatör ve trombosit agregasyonu inhibitörü olan PGI_3 , zayıf kemotaktik ve zayıf inflamatuvar ajan olan LTB_5 üretimleri de armaktadır (9).

Tümör Nekrozis Faktör, IL-1, IL-6 monositlerde ve makrofajlarda üretilen çok önemli sitokinlerdir. Endotoksik şokta, respiratuvar distres sendromunda ve kronik inflamatuvar hastalıklarda da aşırı miktarda üretilmektedirler. Bu hastalıklarda, $TNF-\alpha$ ve IL-1 ' in fazla miktarda üretilmesi kas atrofisine, kemik yoğunluğunun azalmasına ve vücut ısısının yükselmesine sebep olmaktadır (39). İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda yapılan çalışmalara göre ω -3 yağ asidinin diyetle alınımının artması ile bu sitokinlerin üretiminin azalması gözlenmiştir (9).

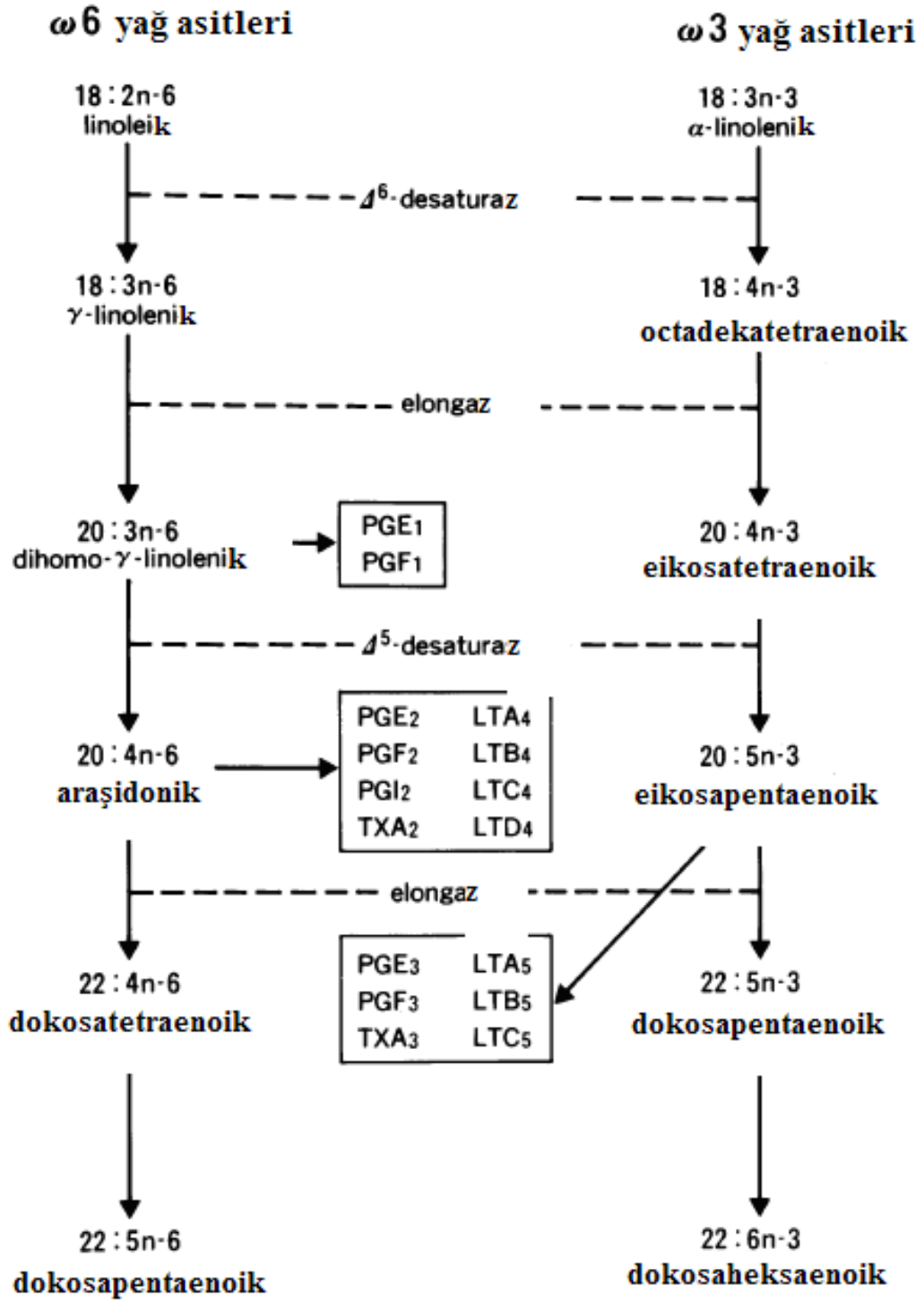
Diyetle ω -3 yağ asidinin fazla miktarda alınmasıyla hücre membranındaki fosfolipidlerin yağ asidi kompozisyonu ve bu yağ asitlerinden sentezlenen eikosanoid metabolitleri miktarı da değişmektedir. Özellikle balık ve balık yağı tüketiminin artmasıyla inflamatuvar hücrelerde EPA ve DHA miktarında artış gözlenmektedir. Bunun sonucunda AA'dan sentezlenen eikosanoid ürünlerinden PGE_2 , trombosit agregasyonuna ve vazokonstrüksiyona sebep olan TXA_2 ve TXB_2 , lökositlerde

kemotaktik ajan olarak görev yapan LTB₄ ve LTE₄ miktarları azalmaktadır (20). Tablo 2’de EPA’dan sentezlenen eikosanoid metabolitlerinin özellikleri verilmiştir.

Sonuç olarak ω -3 yağ asitleri; lökosit kemotaksisini, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu, reaktif oksijen türlerinin ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır (20).

Tablo 2. Eikosapentaenoik asit ve DHA’dan sentezlenen eikosanoid metabolitleri ve özellikleri (9)

Eikosanoid Metabolitleri	Eikosanoid Metabolitlerin Özellikleri
TXA ₃	Zayıf vazokonstrüksiyona ve zayıf trombosit agregasyonuna sebep olmaktadır.
PGI ₃	Vazodilatör ve trombosit agregasyonu inhibitörü olarak görev yapar.
LTA ₅ ,LTB ₅ ,LTC ₅ ,LTD ₅	Zayıf inflamatuvar ajan olarak görev yaparlar.



Şekil 6. Araşidonik asitten ve EPA'dan sentezlenen eikosanoidler (Ikai'den, 11)

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereç

5.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

Çalışmamızda kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar, laboratuvar malzemeleri ve üretici firmaları

Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	Üretici Firma
Derin Dondurucu (-80 °C)	Forma ULT Freezer
Liyofilizatör	Telstar
Gaz Kromatografisi	Agilent 6890N
Cobas 6000	Roche Hitachi
LH750	Beckman Coulter
Test 1 THL	Alifax
Etüv	Gallenkamp
Vorteks	IKA Vortex Genius 3
Santrifüj	Eppendorf Centrifuge 5810
Magnetik Karıştırıcı	Ikamag RH
pH metre	Mettler Toledo
Saf su cihazı	GFL 2004
Saf su cihazı	KRSR 250
Hassas analitik terazi	Mettler Toledo
Soğutmalı santrifüj	Beckman-Coulter
Otomatik pipet,10-100 µL	Socorex
Otomatik pipet,100-1000 µL	Socorex
Santrifüj tüpleri (50 mL)	Sigma Aldrich
Deney tüpleri (10 mL)	Agilent
Deney tüpleri (1.5 mL)	Agilent

5.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda kullanılan kimyasal maddeler Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler, üretici firmaları ve ürün kodları

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Üretici firma, ürün kodu ve saflığı
Sodyum Klorür (NaCl)	Merck, K33224404 422, %99.5
Tris-Baz	Sigma, 041M5435V
Sülfirik Asit (H ₂ SO ₄)	Carlo Erba Reagent, 306657, %96.0
Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA)	Carlo Erba Reagent, 303227
Hekzan	Sigma Aldrich, 9062S, %97.0
%20 Bor triflorür-Metanol (BF ₃ -Metanol)	Merck, S4246763 538
Toluen	Sigma Aldrich, 8309M, %99.9
Aseton	Carlo Erba Reagent, 412502, %99.8
Yağ Asidi Standardı	Supelco, LB62156

5.2. Yöntem

5.2.1. Deneyin Planlanması ve Numunelerin Toplanması

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı’ndan 28.09.2011 tarihinde 2011/117 protokol numaralı onay alındıktan sonra bu tez çalışması başlatılmıştır. Pöriazisli hastalar hastanemizin dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından gönüllü olanlar rastgele seçilmiştir. Çalışma grubunu oluşturacak kişilere çalışma ile ilgili bir ön bilgi verilmiştir. Çalışma grubu 20 ile 60 yaşları arasında değişen 14 bayan ve 16 erkek toplam 30 psoriasisli hasta ve 23 ile 63 yaşları arasında değişen 20 bayan 16 erkek toplam 36 sağlıklı kontrolden oluşturulmuştur. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, obezite ve başka sistemik hastalıkları olanlar, ilaç, sigara ve alkol kullananlar kontrol grubu olarak çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

Kan örnekleri bir gecelik (12 saatlik) açlık dönemini takiben bireylerden antikoagülansız ve 1mg/mL EDTA içeren antikoagülanlı vakumlu tüplere alınmıştır. Numuneler 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmalar elde edilmiş, günlük analizler dışında kullanılacak örnekler – 80°C’de saklanmıştır.

5.2.2. Tam Kan ve Serumda Tayin Edilen Biyokimyasal Parametreler

Serum total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) tayinleri enzimatik kolorimetrik yöntemle, C-reaktif protein (CRP) tayini immünotürbidimetrik yöntemle ROCHE COBAS 6000 otoanalizöründe Roche kitleri kullanılarak yapıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ALIFAX Test 1 THL cihazında kinetik kapiler fotometrik yöntemle EDTA'lı tüplere alınan kanlardan ölçülmüştür. Beyaz küre sayısı (Lökosit) elektriksel impedans yöntemiyle Beckman Coulter LH750 cihazında ölçülmüştür.

Otoanalizörlerde tayin edilen tüm parametreler günlük kalite kontrol uygulamalarının ardından yapılmıştır.

5.2.3. Eritrosit Membranının Elde Edilmesi

Eritrosit membranlarının elde edilmesi için modifiye H.Hamaguchi ve H. Cleve yöntemi modifiye kullanıldı (41). Etilen diamin tetraasetik asit içeren antikoagülanlı kan 3000 rpm'de 10 dk. santrifüjlendi. Üst kısmında kalan plazma ve lökosit tabakası alındı. Daha sonra eritrositler, % 0.9 NaCl-5 mM Tris-SO₄ (pH = 7.4) tamponu kullanılarak üç kez süspansiyon yapıldı. Her süspansiyon 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Bu yıkama işlemi sonucunda elde edilen eritrosit paketleri yaklaşık 5 hacim 10 mM Tris-0,1 mM EDTA-SO₄ (pH = 7.4) ile süspanse edildi. İlk süspansiyon 13000 rpm'de 20 dk. santrifüjlendi. Bu şekilde eritrositler hemoliz edildi. Daha sonra yine aynı tampon kullanılarak yapılan süspansiyonlar 20000 rpm'de 10'ar dakika santrifüjlendi. Bu şekilde 6-8 kez yıkama işlemi yapılarak hemoglobin uzaklaştırıldı. Elde edilen eritrosit membranları -80°C'ye kaldırıldı.

Kullanılan Çözeltiler:

1- % 0.9 NaCl-5mM Tris- H_2SO_4 (pH = 7.4): 9 g NaCl, 750 mL deiyonize suda çözüldü. Üzerine 0.606 g Tris eklendi ve bu çözeltide çözüldü. 0.5 M H_2SO_4 ile pH 7.4'e ayarlandı. Son hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

2- 10 mM Tris-0.1 mM EDTA- H_2SO_4 (pH = 7.4): 1.211 g Tris ve 0.037 g EDTA 750 mL'ye kadar deiyonize suda çözüldü. 0.5 M H_2SO_4 ile pH 7.4'e ayarlandı. Daha sonra son hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

5.2.4. Eritrosit Membranındaki Yağ Asitlerinin Ekstraksiyonu

Yağ asitlerinin ekstraksiyonu için modifiye Sattler'in ekstraksiyon yöntemi kullanıldı (40). $-80^{\circ}C$ 'de saklanan eritrosit membranları oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı. Agilent marka 10 mL hacimli kapaklı şişelere, çözünen numunelerden 500 μ L eklendi. Şişelerdeki numuneler, $-80^{\circ}C$ 'de tekrar donmaları için 30dk bekletildi. Dondurucudan çıkartılan numuneler, ekstraksiyon işlemi için liyofilizasyon bölmesindeki tablalara yerleştirildi. Liyofilizasyon işlemi TELSTAR marka, dondurarak kurutma cihazında yapıldı. Cihaz çalıştırıldıktan 4dk sonra soğutucu devreye girip, donma işlemi $-48^{\circ}C$ 'de gerçekleşti. 6.dk'da vakum ve sıcaklık düşmeye başladı. Liyofilizasyon süresi 4 saat olarak belirlendi. 4. saatin sonunda cihaz kapatılıp liyofilizasyon işlemi sona erdirildi. Numuneler, esterifikasyon işlemi için hazır hale getirilmiş oldu.

5.2.5. Yağ Asitlerinden Metil Esterlerinin Hazırlanması

Sattler'in transesterifikasyon yöntemi modifiye edilerek yağ asitlerinin metil esterleri elde edildi (42).

- 1- Liyofilizatörden alınan numunelerin üzerine 1mL transesterifikasyon çözeltisi ilave edildi ve şişelerin ağızları kapatılıp vortekslendi. Önceden $100^{\circ}C$ 'ye ayarlanmış etüve şişeler yerleştirilip 1 saat inkübasyona bırakıldı.

- 2- Etüvden çıkarılan numuneler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Her bir numunenin üzerine şırınga ile 2 mL hekzan eklenip 2 dk vortekslendi. Daha sonra numunelerin üzerine 2 mL deiyonize su eklendi ve numuneler 2 dk vortekslendi.
- 3- Numuneler, 10 dk karıştırıcıda inkübasyona bırakıldı ve 1000 g'de 2 dk santrifüj edildi. Bu aşamada şişeler içerisinde iki ayrı faz oluştu. Yağ asidi metil esterleri, üst faz olan organik faz bölgesinde toplandı. Bu nedenle cam pastör pipet kullanarak organik faz temiz şişelere aktarıldı.
- 4- Azot gazı altında numunedeki sıvı kısım uzaklaştırıldı. Her bir numuneye 500 µL hekzan ilave edilip, gaz kromatografisi tüplerine yağ asidi metil esterleri transfer edildi.

Kullanılan Çözelti:

Transesterifikasyon çözeltisi: 100 mL %20'lik BF₃-Metanol üzerine 50 mL toluen ilave edilerek 150 mL'lik transesterifikasyon çözeltisi hazırlandı.

5.2.6. Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

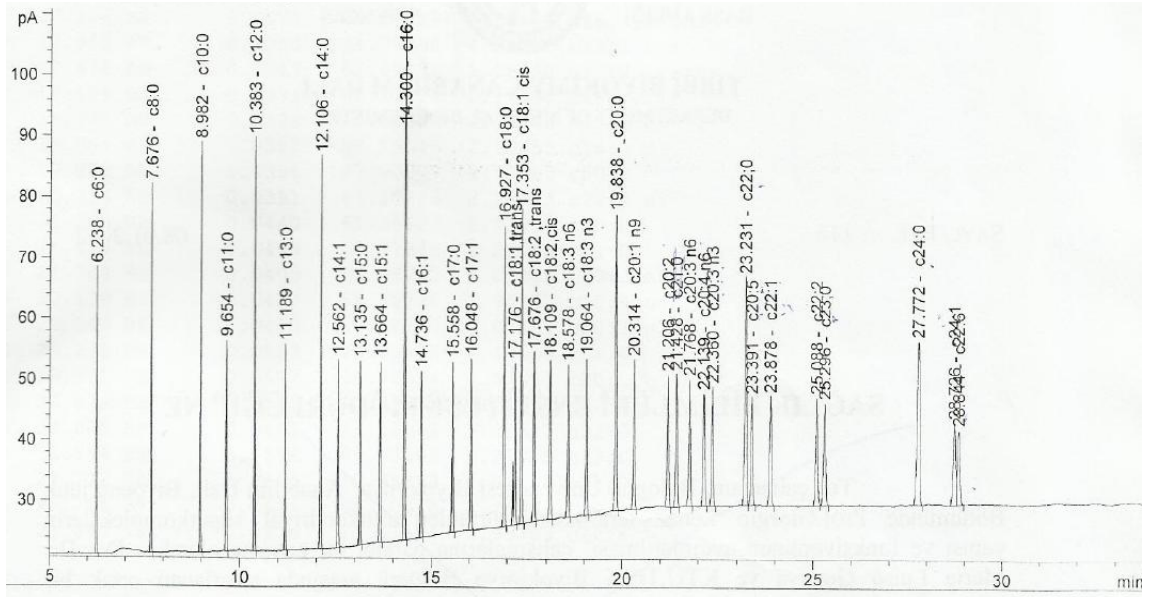
Metil esterleri hazırlanan serbest yağ asitlerinin çeşitleri ve yüzde değerleri, gaz kromatografisi metoduyla belirlendi. Metillenmiş yağ asitleri, gaz kromatografisinde kullanılan 1,5 mL hacimli kapaklı şişelere aktarılıp ağızları sıkı bir şekilde kapatıldı.

Analizde 6890 N; Agilent marka gaz kromatografisi (GC) cihazında, alev iyonizasyon dedektörü (FID) kullanılmıştır. Yağ asitlerinin teşhisinde standart olarak SUPELCO marka 37 yağ asidinin metil esterleri karışımı kullanılmıştır. Yağ asitleri analizinde fırın sıcaklığı, başlangıçta 50°C'ye ayarlanıp bu sıcaklıkta numuneler 1dk bekletildi. Daha sonra sıcaklık, dakikada 25°C artacak şekilde 175°C'ye çıkarıldı. Sıcaklık 175°C'ye çıktıktan sonra, dakikada 4°C arttırılarak 230°C'ye çıkarıldı. 230°C sıcaklıkta 15 dk bekletilen numunelerin işlemi, toplam 34 dk 75 sn sürmüştür.

Gaz Kromatografisi Koşulları:

Kolon	: DB-23 kapiler kolon (60.0m x 250µm x 0.25µm nominal)
Taşıyıcı gaz	: Hidrojen
Taşıyıcı gaz akış hızı	: 20.0mL/dk
Dedektör sıcaklığı	: 280°C
Enjeksiyon Sıcaklığı	: 250°C
Enjeksiyon Hacmi	: 1.0µL

Analiz sonucunda standart ile numunelerden elde edilen kromatogramlar standardın alıkonma zamanına göre karşılaştırılarak yağ asidi çeşitleri ve yüzde değerleri belirlendi. Kontrol ve hasta gruplarından elde edilen yağ asitleri sonuçları tablo 4 ve 5 gösterildi. Şekil 7’de standarda ait kromatogram ve Tablo 5’da standardın yağ asidi çeşitleri ve yüzde (%) oranları verildi.



Şekil 7. Gaz kromatografisi cihazında kullanılan standardın kromatogramı

Tablo 5. Yağ asidi standardının içeriği

Yağ Asidi Metil Esterleri	Yüzde Oranları
1. Kaproik Asit Metil Esteri (C6:0)	% 4
2. Kaprilik Asit Metil Esteri (C8:0)	% 4
3. Kaprik Asit Metil Esteri (C10:0)	% 4
4. Undekanoik Asit Metil Esteri (C11:0)	% 4
5. Laurik Asit Metil Esteri (C12:0)	% 2
6. Tridekanoik Asit Metil Esteri (C13:0)	% 4
7. Miristik Asit Metil Esteri (C14:0)	% 2
8. Miristoleik Asit Metil Esteri (C14:1)	% 4
9. Pentadekanoik Asit Metil Esteri (C15:0)	% 2
10. cis-10-Pentadekanoik Asit Metil Esteri (C15:1)	% 2
11. Palmitik Asit Metil Esteri (C16:0)	% 2
12. Palmitoleik Asit Metil Esteri (C16:1)	% 6
13. Heptadekanoik Asit Metil Esteri (C17:0)	% 2
14. cis-10-Heptadekanoik Asit Metil Esteri (C17:1)	% 2
15. Stearik Asit Metil Esteri (C18:0)	% 2
16. Elaidik Asit Metil Esteri (C18:1n9t)	% 2
17. Oleik Asit Metil Esteri (C18:1n9c)	% 4
18. Linolelaidik Asit Metil Esteri (C18:2n6t)	% 2
19. Linoleik Asit Metil Esteri (C18:2n6c)	% 2
20. γ -Linolenik Asit Metil Esteri (C18:3n6)	% 2
21. Linolenik Asit Metil Esteri (C18:3n3)	% 2
22. Araşidik Asit Metil Esteri (C20:0)	% 4
23. cis-11-Eikosenoik Asit Metil Esteri (C20:1)	% 2
24. cis-11,14-Eikosadienoik Asit Metil Esteri (C20:2)	% 2
25. Heneikosanoik Asit Metil Esteri (C21:0)	% 2
26. cis-8, 11, 14-Eikosatrienoik Asit Metil Esteri (C20:3n6)	% 2
27. Araşidonik Asit Metil Esteri (C20:4n6)	% 2
28. cis-11, 14, 17- Eikosatrienoik Asit Metil Esteri (C20:3n3)	% 2
29. Behenik Asit Metil Esteri (C22:0)	% 4
30. cis-5, 8, 11, 14, 17-Eikosapentaenoik Asit Metil Esteri (C20:5n3)	% 2
31. Erüsik Asit Metil Esteri (C22:1n9)	% 2
32. cis-13, 16-Dokosadienoik Asit Metil Esteri (C22:2)	% 2
33. Trikosanoik Asit Metil Esteri (C23:0)	% 2
34. Lignoserik Asit Metil Esteri (C24:0)	% 4
35. Nervonik Asit Metil Esteri (C24:1)	% 2
36. cis-4, 7, 10, 13, 16, 19-Dokosaheksaenoik Asit Metil Esteri (C22:6n3)	% 2

5.2.7. Hastaların PASI Skorunun Belirlenmesi

Hastaların PASI skoru hesaplanması için her hastada baş (B), gövde (G), üst ekstremiteler (Ü), alt ekstremitelerin (A) tutulum yüzdeleri ve her bir bölgedeki lezyonların eritem (E), infiltrasyon (İ) ve kepeklenme (K) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek değerlendirilir. Bu derecelendirmeye göre 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli şeklindedir. Vücut tutulum yüzdeleri hesaplanırken %10'un altındaki tutulum 1, %10-29 tutulum 2, %30-49 tutulum 3, %50-69 tutulum 4, %70-89 tutulum 5, %90-100 tutulum ise 6 olarak derecelendirilir. Bulunan değerlere göre aşağıdaki Eşitlik 1'e göre uygulanarak PASI skoru tespit edilir (43).

$$\text{PASI} = 0.1 (\text{EB} + \text{İB} + \text{KB}) \text{ başın tutulum yüzdesi} + 0.3 (\text{EG} + \text{İG} + \text{KG}) \text{ gövdenin tutulum yüzdesi} + 0.2 (\text{EÜ} + \text{İÜ} + \text{KÜ}) \text{ üst ekstremitenin tutulum yüzdesi} + 0.4 (\text{EA} + \text{İA} + \text{KA}) \text{ alt ekstremitenin tutulum yüzdesi (1)}.$$

5.3. İstatistiksel Analizler

Sağlıklı kontrol ve psöriazisli hasta grubunun, normal dağılıma uyan değerleri aritmetik ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) olarak, normal dağılıma uymayan değerleri de aritmetik ortalama, standart sapma ($X \pm SD$), ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] olarak ifade edildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi yapılarak belirlendi. Normal dağılıma uyan parametreler "İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan t testi" yapılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan parametrelere "Mann Whitney U" testi uygulandı. Grup içi parametreler arasındaki ilişki "Pearson" veya "Spearman" korelasyon testi kullanılarak incelendi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Psöriazisli Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Ait Eritrosit Membranı Yağ Asitleri Değerleri

Çalışmamızda psöriazisli hastaların yaş ortalamaları kadınlarda 48 ± 14.8 ve erkeklerde 39 ± 12.8 'dir. Sağlıklı kontrol grubunda yaş ortalamaları kadınlarda 33 ± 7.47 ve erkeklerde 40 ± 10.5 'dir. Hasta grubunun ortalama PASI skoru 4.02 ± 1.98 olarak tespit edildi. Sağlıklı kontrol ve psöriazisli hasta gruplarının eritrosit membranlarına ait yağ asitlerinin çeşitleri, ortalama $\pm$ standart sapma (SD), ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25 - %75)] değerleri yüzde olarak Tablo 6 ve 7 de gösterildi. İki grup arasında EPA (C20:5n3), DGLA (C20:3n6), toplam ω -3, toplam ω -6 yağ asitlerinin yüzde değerleri ve ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. ω -3 yağ asidi sınıfından olan EPA ve toplam ω -3 yağ asidi yüzde değerleri psöriazisli hasta grubunda daha düşük, ω -6 yağ asitlerinden olan DGLA ve toplam ω -6 yağ asidi yüzde değerleri psöriazisli hasta grubunda daha yüksek tespit edildi. Ayrıca her iki grubun ω -9 yağ asitlerinden olan oleik asit (C18:1n9c) yüzde değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Şekil 8'de çalışma grubuna ait yağ asitleri kromtogramı verilmiştir.

Sağlıklı kontrol ve psöriazisli hasta grubu arasında doymuş yağ asitlerinden palmitik asit (C16:0), stearik asit (C18:0), behenik asit (C22:0), lignoserik asit (24:0) ve tekli doymamış yağ asitlerinden nervonik asidin (C24:1n9) yüzde oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. Her iki grup arasında SFA, MUFA, PUFA yüzde oranları, SFA/PUFA oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi.

Tablo 6. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait eritrosit membranı yağ asitleri değerleri

Yağ asidi	Kontrol	Hasta	p
Palmitik Asit (C16:0)	20.6 ± 2.21	20.2 ± 0.97	0.386*
Stearik Asit (C18:0)	17.7 ± 1.96 17.13 (16.83 - 17.95)	17.01 ± 1.28 16.75 (15.95 - 17.90)	0.102**
Behenik Asit (C22:0)	1.56 ± 0.67	1.77 ± 0.27	0.088*
Lignoserik Asit (C24:0)	5.83 ± 0.80	5.82 ± 0.51	0.961*
Oleik Asit (C18:1n9c)	10.9 ± 2.30 11.0 (10.2 - 11.7)	10.2 ± 1.82 10.2 (9.72 - 11.0)	0.020**
Nervonik Asit (C24:1n9)	4.71 ± 1.28	5.13 ± 0.84	0.137*
Linoleik Asit (C18:2n6c)	8.63 ± 2.12	8.93 ± 1.23	0.498*
Dihomo-γ-linolenik Asit (C20:3n6)	2.14 ± 1.191 1.95 (1.61 - 2.30)	3.12 ± 1.79 2.34 (1.92 - 4.50)	0.008**
Araşidonik Asit (C20:4 n6)	13.1 ± 3.11 13.8 (13.0 - 14.7)	14.3 ± 1.47 14.3 (13.0 -15.4)	0.198**
Eikosapentaenoik Asit (C20:5n3)	0.86 ± 1.57 0.000 (0.000 - 1.64)	0.22 ± 0.53 0.000 (0.000 - 0.000)	0.016**
Dokosaheksaenoik Asit (C22:6n3)	4.94 ± 1.40	4.87 ± 0.733	0.777*
ω-3	5.80 ± 1.52	5.07 ± 1.12	0.029*
ω -6	24.1 ± 4.71 25.6 (23.8 - 26.6)	26.32 ± 2.33 26.7 (24.7 -27.8)	0.020**
ω-6/ω-3	4.44 ± 1.47	5.40 ± 1.15	0.005*

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan *t* testine göre,

**: Mann Whitney U testi ve ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] değerleri verildi.

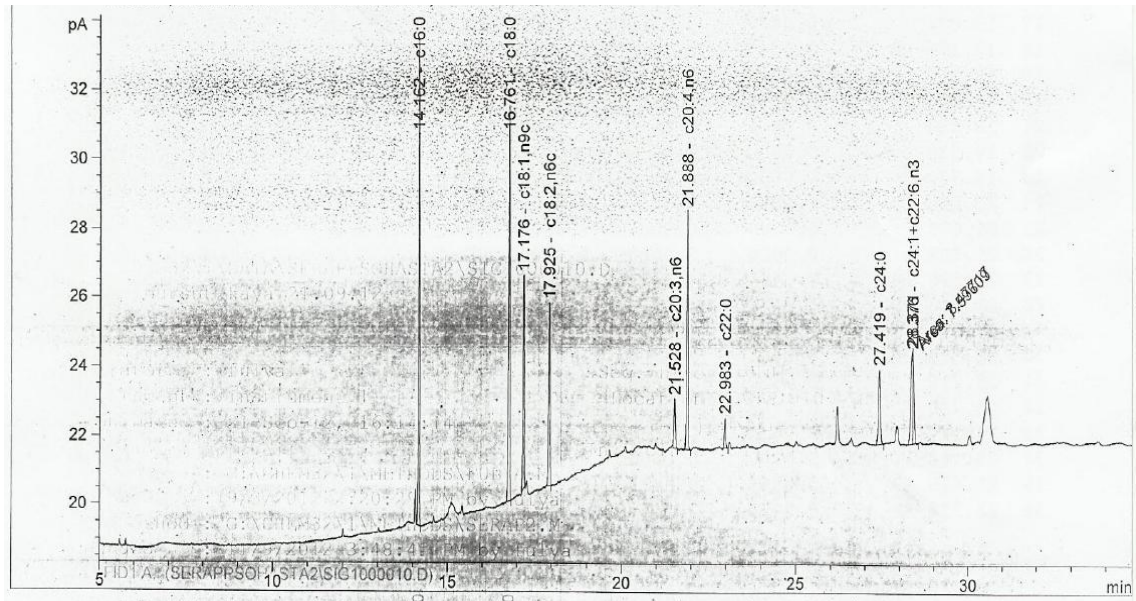
Tablo 7. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının eritrosit membranı SFA, MUFA, PUFA ve SFA/PUFA değerleri

Yağ asidi	Kontrol	Hasta	p
SFA	45.7 ± 4.90 44.4 (43.0 - 46.1)	44.8 ± 2.34 44.8 (43.1 - 46.1)	0.928**
MUFA	15.6 ± 3.21	15.4 ± 1.81	0.658*
PUFA	29.90 ± 4.86 31.1 (30.1 - 32.3)	31.4 ± 2.44 31.9 (29.5 - 33.1)	0.328**
SFA/PUFA	1.654±0.846 1.44 (1.35 - 1.53)	1.43 ± 0.11 1.41 (1.37 - 1.52)	0.680**

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

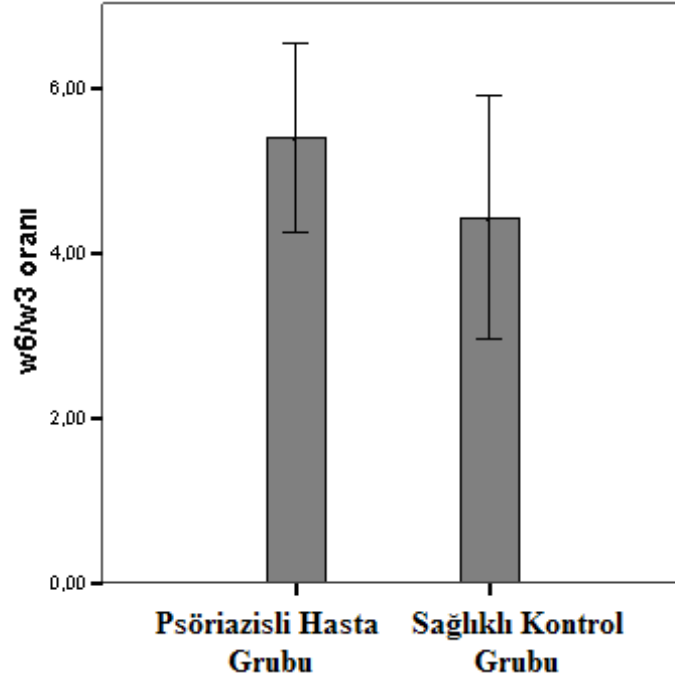
*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan t testi göre,

** : Mann Whitney U testi ve ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] değerleri verildi.



Şekil 8. Çalışma grubuna ait yağ asitlerinin kromatogram örneği

Sağlıklı kontrol grubunda eritrosit membranında ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı $4,44 \pm 1,47$ olarak, psöriazisli hasta grubunda ise bu oran $5,40 \pm 1,15$ olarak bulunmuştur. ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı ortalamalarının gruplara dağılımı Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait ω -6/ ω -3 yağ asidi oranları

6.2. Sağlıklı Kontrol ve Psöriazisli Hasta Gruplarının Cinsiyetlerine Göre Yağ Asitlerinin Çeşitleri ve Yüzde Oranları

6.2.1. Sağlıklı Kontrol Grubunun Cinsiyetine Göre Eritrosit Membranı Yağ Asitleri Değerleri

Tablo 8’de verildiği üzere doymuş yağ asitlerinden behenik asit (C22:0) kadınlarda daha yüksek, ω -9 yağ asidi olan nervonik asit (C24:1n9) ise erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer yağ asitleri yüzde değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 8. Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlerine göre eritrosit membranı yağ asitleri değerleri

Yağ asidi	Kadın	Erkek	p
Palmitik Asit (C16:0)	20.6 ± 2.65	19.8 ± 0.795	0.313*
Stearik Asit (C18:0)	17.8 ± 2.50 17.0 (16.6 - 17.8)	17.4 ± 0.605 17.5 (17.1 - 17.7)	0.220**
Behenik Asit (C22:0)	1.71 ± 0.568	1.17 ± 0.763	0.046*
Lignoserik Asit (C24:0)	5.66 ± 0.967	5.93 ± 0.470	0.370*
Oleik Asit (C18:1n9c)	10.7 ± 2.85	11.1 ± 1.38	0.650*
Nervonik Asit (C24:1n9)	4.36 ± 1.44	5.37 ± 0.835	0.034*
Linoleik Asit (C18:2n6c)	8.55 ± 2.67	8.53 ± 1.16	0.981*
Dihomo- γ -linolenik Asit (C20:3n6)	2.10 ± 1.29	2.32 ± 1.20	0.633*
Araşidonik Asit (C20:4 n6)	13.1 ± 3.80 13.9 (13.6 - 14.9)	13.5 ± 1.36 13.4 (13.0 - 14.4)	0.371**
Eikosapentaenoik Asit (C20:5n3)	1.01 ± 2.00 0.000 (0.000 – 1.65)	0.817 ± 0.883 0.513 (0.000 – 1.76)	0.764**
Dokosaheksaenoik Asit (C22:6n3)	4.82 ± 1.70	5.21 ± 0.752	0.467*
ω -3	5.83 ± 1.65	6.03 ± 1.23	0.726*
ω -6	24.1 ± 5.75 26.1 (24.0 - 26.9)	24.4 ± 2.59 25.0 (22.6 - 26.5)	0.228**
ω -6/ ω -3	4.44 ± 1.58	4.20 ± 1.01	0.650*

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan t testine göre,

** : Mann Whitney U testi ve ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] değerleri verildi.

6.2.2. Psöriazisli Hasta Grubunun Cinsiyetine Göre Eritrosit Membranı Yağ Asitleri Değerleri

Tablo 9’da gösterildiği üzere hasta grubunda erkeklerin ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Yağ asitleri yüzde oranları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 9. Psöriazisli hasta grubunun cinsiyetlerine göre eritrosit membranı yağ asitleri değerleri

Yağ asidi	Kadın	Erkek	p
Palmitik Asit (C16:0)	20.3 ± 1.19	20.1 ± 0.774	0.719*
Stearik Asit (C18:0)	16.9 ± 1.07	17.1 ± 1.46	0.698*
Behenik Asit (C22:0)	1.73 ± 0.330	1.81 ± 0.220	0.406*
Lignoserik Asit (C24:0)	5.87 ± 0.438	5.78 ± 0.579	0.650*
Oleik Asit (C18:1n9c)	9.85 ± 2.54	10.6 ± 0.779	0.292*
Nervonik Asit (C24:1n9)	5.26 ± 0.925	5.00 ± 0.775	0.393*
Linoleik Asit (C18:2n6c)	8.97 ± 1.49	8.90 ± 0.994	0.875*
Dihomo-γ-linolenik Asit (C20:3n6)	2.46 ± 1.19	3.70 ± 2.05	0.051*
Araşidonik Asit (C20:4 n6)	14.1 ± 1.62	14.4 ± 1.36	0.540*
Eikosapentaenoik Asit (C20:5n3)	0.415 ± 0.721 0.000 (0.000 - 1.02)	0.045 ± 0.179 0.000 (0.000 - 0.000)	0.084**
Dokosaheksaenoik Asit (C22:6n3)	5.06 ± 0.740	4.67 ± 0.699	0.147*
ω-3	5.48 ± 1.29	4.71 ± 0.797	0.058*
ω -6	25.5 ± 2.07	27.0 ± 2.37	0.077*
ω-6/ω-3	4.83 ± 0.919	5.89 ± 1.13	0.010*
PASI	3.56 ± 1.83	4.42 ± 2.07	0.245*

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan t testine göre,

**: Mann Whitney U testi ve ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] değerleri verildi.

6.3. Psöriazisli Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubuna Ait Tam Kan ve Serumda Tayin Edilen Biyokimyasal Parametre Değerleri

Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait, klinik biyokimya laboratuvarı otoanalizörlerinde ölçülen lipid profilini ve inflamasyonu gösteren parametre değerleri Tablo 10'da gösterildi. TG ve HDL-K değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken TK ve LDL-K değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İnflamasyonu gösteren parametrelerden Lökosit sayısı, CRP ve ESH değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 10. Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait lipid profilini ve inflamasyonu gösteren parametrelerin değerleri

	Sağlıklı Kontrol Grubu	Psöriazisli Hasta Grubu	p
TG (mg/dL)	106 ± 60	144 ± 68	0.019*
TK (mg/dL)	190 ± 36	194 ± 34	0.640*
LDL-K (mg/dL)	121 ± 34	121 ± 29	0.977*
HDL-K (mg/dL)	56 ± 16	48 ± 13	0.044*
CRP (mg/dL)	0.123 ± 0.166 0.030 (0.065 - 0,142)	0.415 ± 0.502 0.205 (0.107 - 0.425)	0.0001**
ESH (mm/saat)	9.19 ± 6.94	21.07 ± 15.11	0.0001*
Lökosit (10 ³ /µL)	5.25±1.05	6.95±1.75	0.0001*

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan t testi,

** : Mann Whitney U testi ve ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] değerleri verildi.

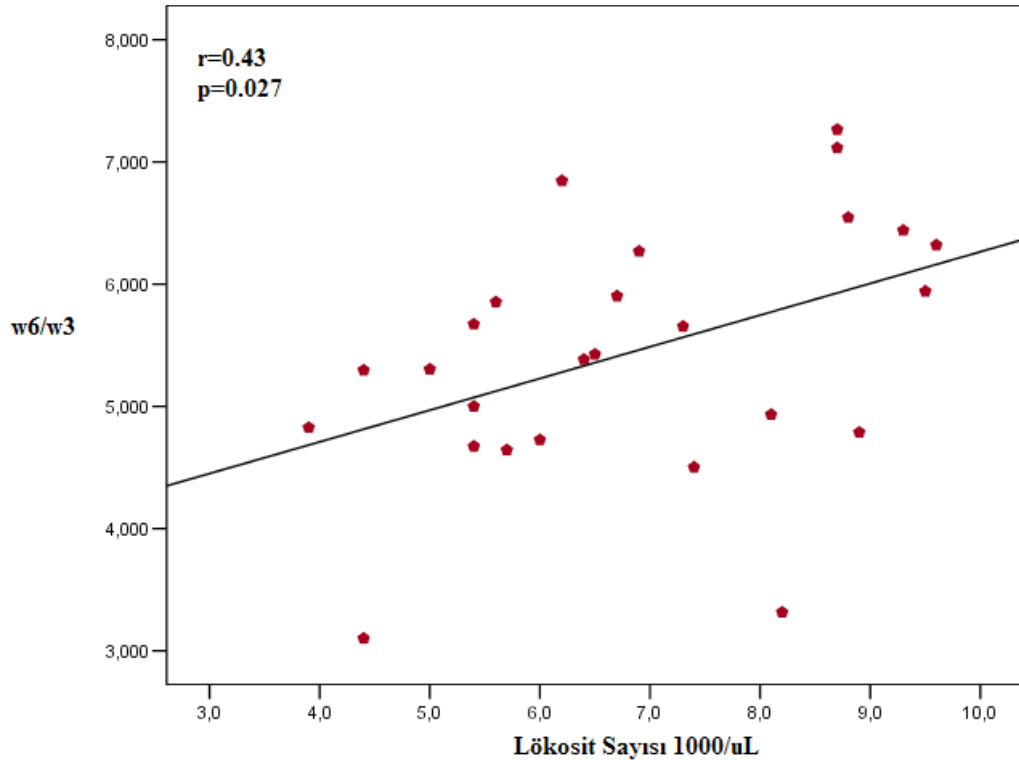
6.4. Çalışma Gruplarındaki Çalışılan Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

6.4.1. Psöriazisli Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

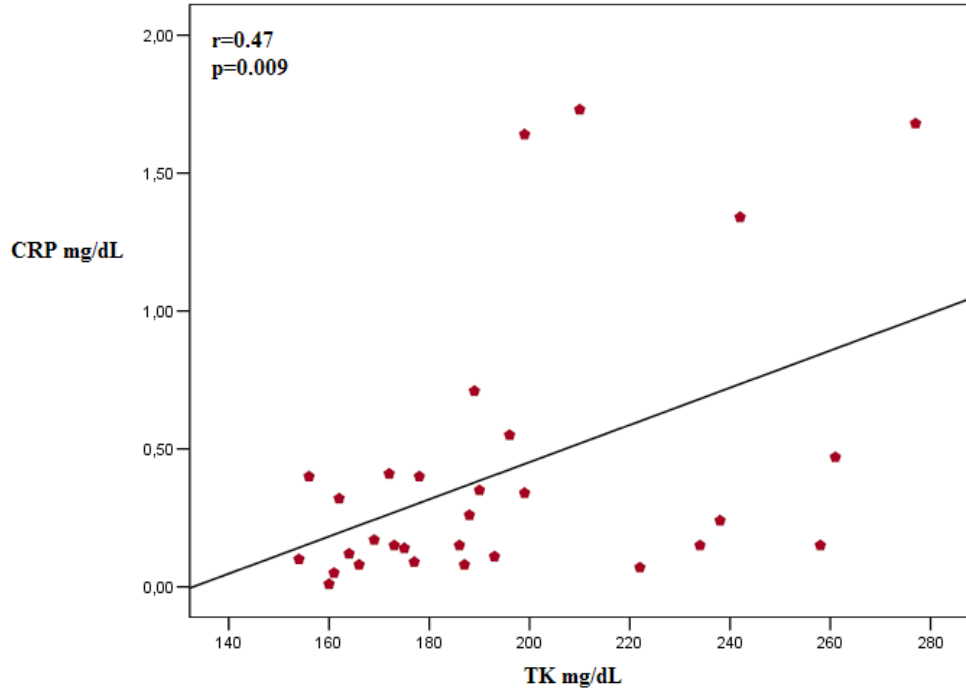
Omega-6/omega-3 ile Lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0.434, p=0.027), (şekil 10). ω-6 ile TK, LDL-K ve YAŞ değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=-0.40, p=0.028; r=-0.38, p=0.04; r=-0.49, p=0.010). Psöriazisli hastalarda SFA/PUFA oranı ile TK, LDL-K arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=0.47, p=0.009; r=0.40, p=0.028). TG ile HDL-K arasında negatif, ESH ile pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=-0.45, p=0.012; r=0.44, p=0.014). TG ile LDL-K ve TK değerleri arasında pozitif bir korelasyon görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. TK ile LDL-K ve YAŞ değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=0.93, p=0.0001; r=0.44, p=0.020). CRP ile TK, LDL-K ve ESH değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla r=0.47, p=0.009; r=0.52, p =0.003; r=0.60, p=0.0001), (Şekil 11, Şekil 12, Şekil 13). Hastalığın şiddetini gösteren PASI skoru ile ω-6/ω-3, ω-3, ω-6, SFA, MUFA, PUFA, SFA/PUFA, lipid ve inflamasyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

6.4.2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

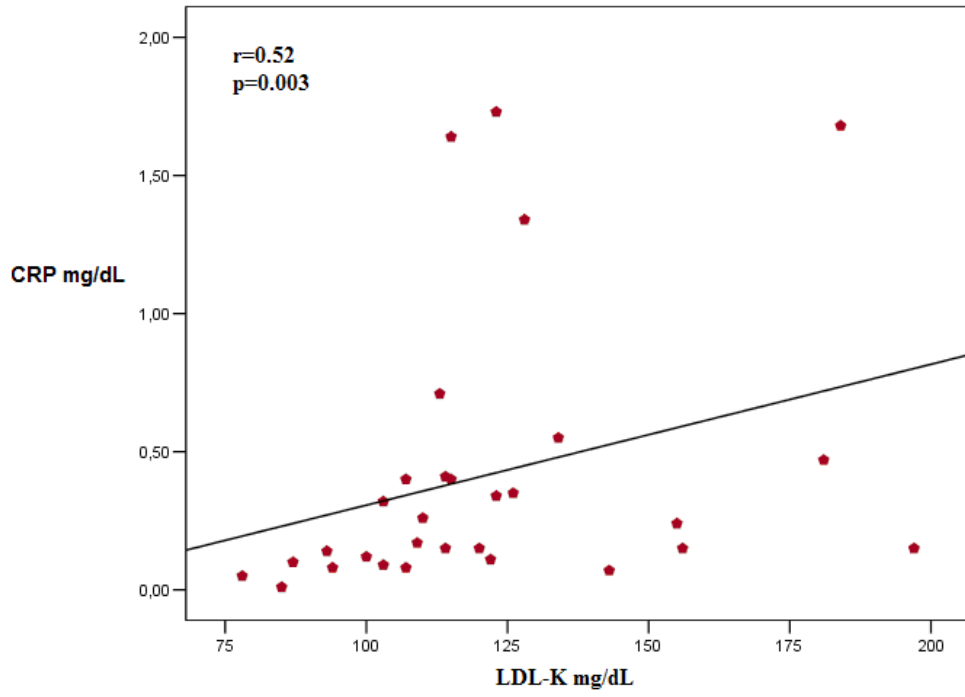
Bu grupta ω -3 ve PUFA değerleri ile SFA arasında negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=-0.43$, $p=0.008$; $r=-0.46$, $p=0.005$). ω -6 / ω -3 oranı ile SFA / PUFA oranı arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.39$, $p=0.018$). MUFA ile TG, TK, LDL-K ve YAŞ değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0.42$, $p=0.011$; $r=0.58$, $p=0.0001$; $r=0.35$, $p=0.038$; $r=0.42$, $p=0.011$). TG ile TK, LDL-K ve YAŞ değerleri arasında pozitif, HDL-K arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0.61$, $p=0.0001$; $r=0.66$, $p=0.000$; $r=0.47$, $p=0.004$; $r=-0.52$, $p=0.001$). TK ile LDL-K arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0.79$, $p=0.0001$). LDL-K ile HDL-K arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0.43$, $p=0.009$). CRP ile TG, TK ve LDL-K arasında pozitif, HDL-K arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0.46$, $p=0.005$; $r=0.46$, $p=0.005$; $r=0.53$, $p=0.001$; $r=-0.49$, $p=0.002$). ESH ile YAŞ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0.37$, $p=0.0026$).



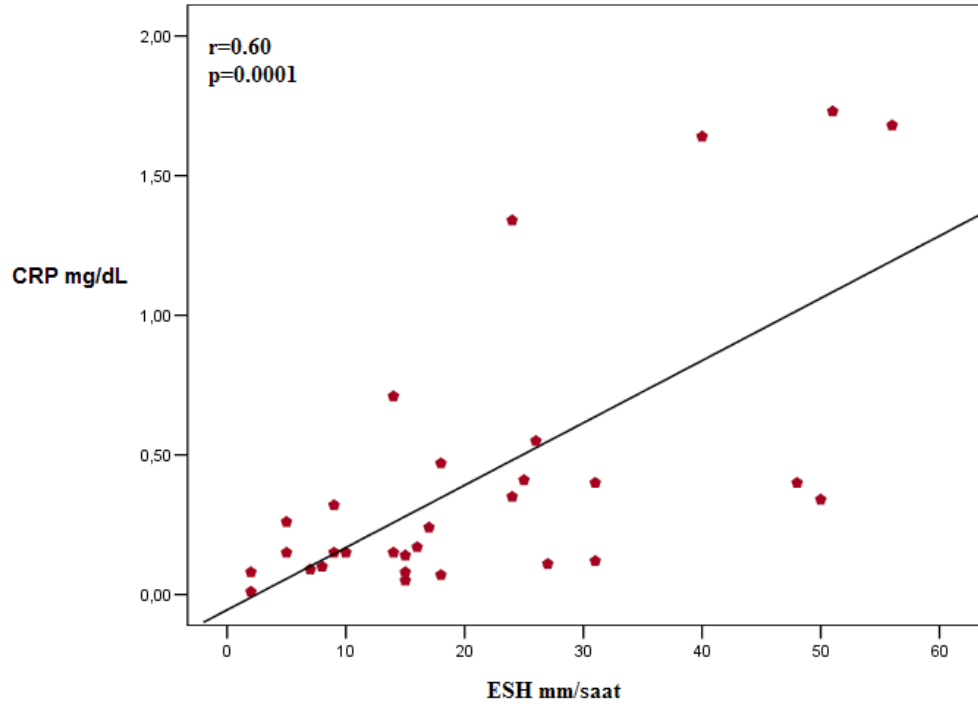
Şekil 10. Psöriazisli hasta grubunun ω -6/ ω -3 oranı ile Lökosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 11. Psöriazisli hasta grubunun CRP ile TK değeri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 12. Psöriazisli hasta grubunun CRP ile LDL-K değeri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 13. Psöriazisli hasta grubunun CRP ile ESH değeri arasındaki korelasyon grafiği

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yağ asitleri hücreye yapısal bütünlüğünü veren membranının temel bileşikleridir. Bu bileşikler doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılırlar. Bu yağ asitleri; hücre membranının akışkanlığını, geçirgenliğini, membranda fonksiyon yapan enzimlerin aktivitelerini ve hormon reseptörlerini etkilemektedirler (35). Biyolojik membranların fonksiyonlarını düzenleyen çoklu doymamış yağ asitlerinden olan ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin inflamatuvar hücrelerin membranlarında eikosanoidlerin üretilmesinde de önemli katkıları vardır (39, 19). Omega-3 yağ asitlerinden üretilen eikosanoid metabolitleri daha zayıf etkili inflamatuvar özellik gösterirken, ω -6 yağ asitlerinden üretilen eikosanoid metabolitleri ise güçlü proinflamatuvar özellik gösterirler (19). Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan psöriazisde ω -6 yağ asitlerinden üretilen eikosanoid metabolitlerinden PGE_2 , TXA_2 ve LTB_4 'ün lezyonsuz deriye göre daha fazla miktarda olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (11). Diyetle ω -3 yağ asidinin fazla miktarda alınmasıyla hücre membranındaki fosfolipidlerin yağ asidi kompozisyonu değişmektedir ve ω -3 yağ asidinden sentezlenen eikosanoid metabolitlerinin miktarında da bu oranda artış gözlenmektedir. Bu metabolitlerin daha zayıf etkili inflamatuvar özelliği sayesinde hastalık şiddetini azaltabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmeye çalışılmıştır (44, 13, 20).

Çalışmamızda psöriazisli hastaların eritrosit membranlarının yağ asidi kompozisyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre nasıl değişim gösterdiği ve iki grup arasındaki lipid profili, inflamasyonun göstergesi olarak kullanılan CRP ve ESH incelendi. Psöriazisli hasta grubuna ait toplam ω -3 yağ asidi $\% 5.07 \pm 1.12$ iken sağlıklı kontrol grubunda ise $\% 5.80 \pm 1.52$ olarak tespit edildi. Toplam ω -6 yağ asidi ise psöriazisli hasta grubunda $\% 26.32 \pm 2.33$, kontrol grubunda $\% 24.1 \pm 4.71$ olarak tespit edildi. ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı psöriazisli hastalarda 5.40 ± 1.15 ve sağlıklı kontrol grubunda 4.44 ± 1.47 olarak bulundu. Bu veriler doğrultusunda psöriazisli hasta grubunun ω -3 yağ asidi yüzdesi ise daha düşük, ω -6 yağ asidi yüzdesi ve ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur

($p < 0.05$). Bu çalışma, eritrosit membranında ω -6/ ω -3 yağ asidi oranını vaka kontrol çalışması olarak değerlendiren ilk araştırmadır. ω -3 yağ asidi içeriği bakımından zengin olan balıkları ve deniz memelilerini yaygın olarak tüketen Eskimolarda, psöriazis prevalansının düşük olması araştırmacılara, diyetel faktörlerin psöriazis patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (11). Yapılan birkaç çalışma, balık yağı veya yüksek saflıkta ω -3 yağ asidi etil esterlerinin oral ya da topikal olarak kullanılmasının terapötik yarar sağladığını göstermiştir. Mayser ve ark.'ın yaptığı çalışmada da günlük ω -3 yağ asidi infüzyonu vererek takip edilen psöriazisli hastalarda daha kısa zamanda terapötik yararlar elde edilmiştir (13). Yaptığımız çalışmada da ω -6 yağ asidi miktarının ve ω -6/ ω -3 yağ asidi oranının hasta grubunda yüksek bulunması ω -6 yağ asidinden üretilen eikosanoidlerin, özellikle LTB_4 ün artacağını düşündürmektedir. Bu artışta psöriazis hastalarındaki inflamatuvar süreçte olumsuz etkiler gösterebilecektir. Omega-3 yağ asidi miktarının bu hastalarda daha düşük seviyelerde bulunması diyetel eksiklikten kaynaklanan bir sonuç olup, bu durumun hastalığın inflamatuvar süreci üzerindeki olumsuz etkileri muhtemeldir. Psöriazisin ortaya çıkmasında ω -3 yağ asitleri eksikliğinin muhtemel etkisi özellikle ülkemiz için tartışma konusu olabilir. Eskimolarda psöriazis prevalansının düşük olmasının nedeninin, ω -3 yağ asitlerinin etkisinden mi yoksa başka faktörlerin etkisine mi bağlı olduğu henüz tam ortaya konulamamış bir gözlemdir.

Mayser ve ark.'ı psöriazisli hastalara ω -3 ve ω -6 yağ asidi infüzyonu vererek bu hastalığın şiddetinde nasıl bir değişim olduğunu gösteren 3 ayrı çalışma yapmıştır (13). Yapılan ilk araştırma, plasebo verilen paralel grup içeren çift kör çalışmadır. 20 akut eksantematik psöriazisli hastaya günde iki kere 10 gün, 50 mL ω -3 yağ asidi içeren Omegaven ya da ω -6 yağ asidi içeren Lipoven infüze edilmiştir. Eritem, infiltrasyon, deskuamasyon, hastalık şiddeti gibi klinik parametreler ile 4. ve 5. seri LT'ler araştırılmıştır. Çalışma sonucunda ω -6 yağ asidi infüzyonu yapılan grupta 10 gün içinde hastalık şiddetinde %16 ile %25 arasında azalma, ω -3 yağ asidi infüzyonu içeren grupta ise hastalık şiddetinde %45 ile %76 oranında azalma gözlenmiştir. ω -6 yağ asidi verilen gruba göre 3. günden sonra ω -3 yağ asidi verilen grupta EPA'dan üretilen LTA_5 , LTB_5 ve 5-HEPE'nin 10 kat arttığı tespit edilmiştir (44).

Myser ve ark.'ı yaptığı ikinci çalışmada ise, tekrarlayan akut eksantematik psöriazisli hastalara günde 2 defa 10 gün, 50 mL Omegaven infüze edilmiştir ve bu hastaların PASI skorları değerlendirilmiştir. 1 yıl sonra doz 2 katına çıkarılmış ve günde 2 defa 15 gün boyunca 100 mL Omegaven verilmiştir. 50 mL Omegaven infüzyonu sonucunda hastaların PASI skorları 18,4'den 4,2'ye düşmüştür. Eikosapentaenoik asitten üretilen eikosanoidlerin 10 kat arttığı bulunmuştur. 1 yıl sonra, 15 gün boyunca 100 mL Omegaven verilmesi sonucunda hastaların PASI skorları 22,2'den 8'e düşmüştür. İlk duruma göre PASI skorları daha yavaş bir düşüş göstermiştir ve EPA'dan üretilen eikosanoidlerin ilk duruma göre daha geç arttığı gözlenmiştir (13).

Myser ve ark'ın yaptığı üçüncü çalışma ise 8 ayrı Avrupa dermatoloji merkezinde paralel gruplar arasında yapılan randomize, çift kör bir çalışmadır. PASI skorları en az 15 olan kronik plak psöriazisli 83 hasta ile çalışılmıştır. Bu hastalara günde 2 defa, 14 gün 100 mL Omegaven ya da Lipoven infüze edilmiştir. Daha sonra hastaların PASI skorları, 4. ve 5. seri LT'leri, 2. ve 3. seri TX'leri ve plazma serbest yağ asitleri incelenmiştir. ω -3 yağ asidi verilen grubun toplam PASI skoru ω -6 yağ asidi verilen gruba göre daha fazla oranda düşmüştür. İlk birkaç gün içinde ω -3 yağ asidi infüzyonu olarak verilen grupta LTB₅, TXB₃ ve plazma serbest EPA konsantrasyonunun önemli derecede arttığı bulunmuştur (45).

Myser ve ark'ın yaptığı bu çalışmalar göstermiştir ki, ω -3 yağ asidi infüzyonu psöriazisin klinik semptomlarını ω -6 yağ asidi infüzyonuna göre istatistiksel olarak daha fazla oranda azaltmıştır. Omega-3 yağ asidi infüzyonunun psöriazisli hastaların tedavisine yardımcı olduğu gösterilmiş ancak alınması gereken doz miktarı tam olarak belirlenememiştir (44, 45,13). Ancak bu çalışmalarda infüzyon öncesinde PASI skoru ile ω -6 ve ω -3 yağ asitlerinin miktarının ilişkisi incelenmemiştir ve bu ilişkiyi araştıran başka çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada ise PASI skoru ile ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bunun muhtemel nedenlerinden birinin, çalışmamızdaki hasta grubunun PASI skorlarının hafif şiddetli (PASI Skor < 10) olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Mayser ve ark'ın yaptığı çalışmalarda ise psöriazisli hastaların PASI

skorları orta ve şiddetli grubundadır (PASI Skor > 10) (44, 45, 13). Bir diğer neden ise çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması olabilir (n=30).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki psöriazisde koroner arter hastalığı, dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus prevalansı artmıştır (15). Diyetle alınan doymuş yağ asitleri miktarının artmasının, plazma lipid ve lipoprotein seviyelerini değiştirdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yağ asitlerinin LDL-K seviyesini artırdığı, HDL-K seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Doymuş yağ asitlerinin bu etkisinin koroner kalp hastalıklarına yakalanma oranını arttırdığı belirtilmiştir (46). Çalışmamızda psöriazisli hasta grubunun doymuş yağ asidi yüzde değeri 44.8 ± 2.34 , sağlıklı kontrol grubunun ise 45.7 ± 4.90 olarak bulunmuştur. İki grubun doymuş yağ asitleri yüzde değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Hasta grubunun doymamış yağ asitlerinden MUFA yüzde değeri 15.4 ± 1.81 , PUFA yüzde değeri 31.4 ± 2.44 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise MUFA yüzde değeri 15.6 ± 3.21 , PUFA yüzde değeri 29.90 ± 4.86 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MUFA ve PUFA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Eritrositler, beslenmeye bağlı olarak doymuş ve doymamış yağ asidi miktarını vücutta en iyi gösteren parametrelerden biri olduğundan, iki grup arasında doymuş ve doymamış yağ asitlerinin yüzde oranları arasında fark bulunamamasının sebebinin benzer diyet alışkanlıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle bu hastalıkta gözlenen kronik inflamatuvar tablonun bahsedilen atorejenik riske önemli katkıları olabilir. Bu sonuçlar psöriazisde koroner arter hastalıklığına yakalanma risk artışının diyet haricinde hastalığa bağlı diğer patolojik durumlardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. ω -3 yağ asitleri özellikle somon, tuna, uskumru, ringa, pisi balığı, sardalya gibi balıklarda ve kanola, soya, ceviz, keten tohumu gibi bitkisel kaynaklı gıdalarda önemli miktarda bulunmaktadır (27). Bu gıdaların, özellikle de somon balığının tüketiminin ülkemizde düşük olması, psöriazis gibi inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu etkinin daha az olmasına neden olabilir.

Psöriazisli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun lipid profilleri incelendiğinde TG miktarları hasta grubunda 144 ± 68 mg/dL, kontrol grubunda 106 ± 60 mg/dL, HDL-K miktarları ise hasta grubunda 48.2 ± 13.4 mg/dl, kontrol grubunda 56 ± 16 mg/dL olarak

tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre psöriazisli hastaların TG miktarları daha yüksek, HDL-K miktarları ise daha düşük tespit edilmiştir. Kontrol ve hasta grubundaki TG ve HDL-K miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu arasında TK, LDL-K seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Piksin ve ark.'nın psöriazisli hastaların lipid profilini araştırdığı çalışmada ise kontrol grubuna göre hasta grubunun TK, LDL-K seviyeleri yüksek miktarlarda bulunmuştur ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ancak TG ve HDL-K miktarları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (47). Örem ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise TK, TG ve LDL-K miktarları kontrol grubuna göre yüksek, HDL-K miktarı düşük bulunmuştur (48). Literatürde yapılan çalışmalar arasında lipid profili açısından farklı sonuçlar bulunmaktadır ve lipid metabolizmasındaki değişikliklerin sebebi tam olarak açıklanamamaktadır. Yapılan çalışmalara göre lipid parametrelerindeki değişikliklerin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak Piksin ve ark.'ı bu ilişkiyi sınıflandırmamıştır (47). Örem ve ark.'nın yaptığı çalışmada lipid parametreleri ile PASI skoru arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (48). Çalışmamızda da lipid parametreleriyle PASI skoru arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Bunun sebebinin her iki çalışmada da PASI skorunun hafif şiddetli (PASI Skor < 10) olmasından ve skor dağılımının birbirine yakın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalarda gözlenen artmış TG ve azalmış HDL-K düzeyleri, artmış atorejenik yatkınlığa neden olabileceği şeklindedir.

Psöriazisli hastalarda inflamasyon parametrelerinin incelendiği Örem ve ark.'nın yaptığı çalışmada; psöriazisli hasta grubunda CRP miktarı 0.77 ± 0.56 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda 0.38 ± 0.10 olarak bulunmuştur. Psöriazisli hasta grubunda ESH değeri 14.2 ± 9.8 mm/saat, sağlıklı kontrol grubunda ise 7.1 ± 4.0 mm/s olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında CRP ve ESH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendiği belirtilmiştir ($p<0.05$). Bu çalışmada, inflamasyon parametrelerinin hastalığın şiddetini gösteren PASI skoru ile ilişkisi bulunamamıştır ($p>0.05$) (48). Çalışmamızda psöriazisli hasta grubunda CRP değeri 0.415 ± 0.502 mg/dL, sağlıklı kontrol grubunda 0.123 ± 0.166 mg/dL olarak tespit edilmiştir. ESH değeri ise psöriazisli hasta grubunda 21.07 ± 15.11 mm/s, sağlıklı kontrol grubunda 9.19 ± 6.94 mm/s olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında inflamasyon parametreleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$). İnflamatuvar yatkınlığın bir belirteci olan lökosit sayısı ile ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı arasında gözlenen ilişkinin dikkate alınması gerektiği düşünülebilir ($r=0.434$, $p=0.027$). Psöriazisli hastalarda bu parametreler ile PASI skoru arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Çalışmamız Örem ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Hastalık şiddeti artarken inflamasyon parametrelerinin de artması beklenen bir sonuçtur. Ancak şiddet ölçüsü olarak kullanılan PASI skor dağılımının her iki çalışmada da birbirine yakın olmasından dolayı bu ilişkinin gösterilmesinde yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda psöriazisli hastaların cinsiyetlerine göre değerlendirme yapıldığında ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı erkeklerde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Erkeklerde ortalama PASI skoru da yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuç ω -6/ ω -3 yağ asidi oranının artmasının hastalığın şiddetinin artmasıyla ilişkili olabileceğini göstermekte olup, PASI skoru şiddetli hasta gruplarıyla çalışıldığında istatistiksel olarak da anlamlı bir farkın bulunabileceği düşünülmektedir. Psöriazisli hastaların cinsiyetlerine göre yağ asitlerinin yüzde değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Yapılan birçok çalışmada, kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde ve şiddetinde ω -6/ ω -3 yağ asidi oranının önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubuna göre psöriazisli hastaların eritrosit membranında ω -6/ ω -3 oranının yüksek bulunması kronik, inflamatuvar süreci destekleyen bir bulgudur. Bu oran hastalığın takibinde, tedaviye yön vermede ve tedaviyi takipte kullanılabilecek bir parametre olarak ümit vermektedir.

8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

8.1. Sonuçlar

Çalışma grubu 20 ile 60 yaşları arasında değişen 14 bayan ve 16 erkek toplam 30 psöriazisli hastadan ve 23 ile 63 yaşları arasında değişen 20 bayan 16 erkek toplam 36 sağlıklı kontrolden oluşturulmuş ve elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Omega-6/omega-3 yağ asidi oranı psöriazisli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Omega-3 yağ asidi sınıfından olan EPA ve toplam ω -3 yağ asidi düzeyleri psöriazisli hasta grubunda daha düşük, ω -6 yağ asitlerinden olan DGLA ve toplam ω -6 yağ asidi düzeyleri psöriatik hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.

Omega-9 yağ asitlerinden biri olan oleik asit değeri psöriazisli hasta grubuna göre sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Her iki çalışma grubu arasında doymuş yağ asitlerinden palmitik asit, stearik asit, behenik asit ve lignoserik asidin yüzde değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Her iki grup arasında SFA, MUFA, PUFA yüzde değerleri, SFA/PUFA oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Psöriatik hasta grubunda lipid parametrelerinden TG değeri daha yüksek, HDL-K değeri daha düşük tespit edilmiştir. Kolesterol ve LDL-K değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İnflamasyon parametrelerinden CRP, ESH ve Lökosit düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.

İki grubun kendi içerisindeki cinsiyetlerine göre yağ asidi değerlerine arasındaki ilişkiye bakıldığında kontrol grubunda behenik asit kadınlarda daha yüksek, nervonik asit ise erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Psöriazisli hastalarda erkeklerin ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Hastalığın şiddetini gösteren PASI skoru ile ω -6/ ω -3, ω -3, ω -6, SFA, MUFA, PUFA, SFA/PUFA, lipid ve inflamasyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat ω -6/ ω -3 ile Lökosit değeri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Sonuç olarak, psoriatik hastalarda gözlenen artmış ω -6/ ω -3 yağ asidi oranının bu hastalardaki inflamatuvar süreçte önemli rol alabileceği düşünülmüştür.

8.2. Öneriler

Çalışma kapsamında değerlendirdiğimiz ve istatistiksel olarak anlamsız bulduğumuz PASI skoru ile ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı arasındaki ilişkinin, vaka sayısının azlığından ve PASI skorlarının 10'un altında olmasından kaynaklanabileceği düşünüldüğünden, çalışmaya devam edilerek, PASI skoru yüksek aktif psöriazisli hastalarla vaka sayısı artırılıp bu ilişkinin tekrar değerlendirilmesinin bu ilişkiyi ortaya koymak açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca, randomize çift kör çalışmalar ile PASI skoru yüksek hastalara ω -3 yağ asidince zengin balık kaynaklı besinler verilerek hastalığın şiddetine etkisi değerlendirilebilir.

İn vitro ortamda keratinosit farklılaşmasına ω -3 yağ asitlerinin etkisi araştırılabilir.

Çalışmada ω -6 yağ asidinden sentezlenen proinflamatuvar ve ω -3 yağ asidinden sentezlenen daha az inflamatuvar etki gösteren eikosanoid metabolitlerinin tayini değerlendirilebilir.

9. KAYNAKLAR

1. Iliev E, Tsankov N, Broshtilova V (2003). Short Communication: Omega-3, -6 Fatty Acids in the Improvement of Psoriatic Symptoms. *Seminars in Integrative Medicine* 1: 211-214.
2. Traub M, Marshall K (2007). Psoriasis – Pathophysiology, Conventional, and Approaches to Treatment. *Alternative Medicine Review* 12: 319-330.
3. Kumar R, Weiss VC, West DP, Chiero LA (1983). Erythrocyte membrane phosphorylation in untreated and etretinatetreated psoriatic patients. *Br J Dermatol* 109: 267– 75.
4. Petruniaka VV, Goncharenko MS, Kondakova AK (1989) Mavrov II. Permeability for ^{45}Ca and Ca-ATPase activity in erythrocyte membranes of patients with psoriasis. *Vopr Med Khim* 35: 59–63
5. DiCicco LM, Fraki JE, Mansbridge JN (1987). The plasma membrane in psoriasis. *Int J Dermatol* 26: 631–8.
6. Offidani AM, Simonetti O, Ferretti G, Curatola G, Bossi G (1989). Membrane fluidity changes in polymorphonuclear leukocytes and erythrocytes in psoriasis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh) Suppl* 146: 39–41.
7. Ferretti G, Offidani AM, Simonetti O, Valentino M, Curatola G, Bossi G (1989). Changes in membrane properties of erythrocytes and polymorphonuclear cells in psoriasis *Biochem Med Metab Biol* 41: 132–8.
8. Wolters M (2005). Diet and psoriasis: Experimental data and clinical evidence. *British Journal of Dermatology* 153: 706-714.
9. Artemis PS (2002). Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 21: 495-505.
10. Simopoulos AP (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 56: 365-379.
11. Ikai K (1999). Psoriasis and the arachidonic acid cascade. *Journal of Dermatological Science* 21: 135-136.
12. Zulfakar MH, Edwards M, Heard CM (2007). Is there a role for topically delivered eicosapentaenoic acid in the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol* 17: 284-291.
13. Mayser P, Grimm H, Grimminger F (2002). n-3 fatty acids in psoriasis. *British Journal of Nutrition* 87: 77-82.

14. Pereira P, Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F (2001). Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 303: 33-39.
15. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, Gordon KB, Gibbons GH, Grundy SM, Jarratt MT, Krueger JG, Ridker PM, Stone N, Roberts WC (2008). AJC Editor's Consensus: Psoriasis and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 102: 1631-1643.
16. Gönül T (2009). Psöriasisli Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta.
17. Iliev E, Tsankov N, Broshtilova V (2003). Short communication: omega-3, -6 fatty acids in the improvement of psoriatic symptoms. *Seminars in Integrative Medicine* 1: 211-214.
18. Calder PC (2001). N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale. *Nutrition Research* 21: 309-341.
19. Schmitz G, Ecker J (2008). The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Progress in Lipid Research* 47: 147-155.
20. Calder P (2006). n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 1505-1519.
21. Keha EE, Küfrevioğlu Öİ (2004). *Biyokimya. Üçüncü baskı. Aktif Yayınevi. No.1 İstanbul*; 171-177.
22. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2012). *Harper's Illustrated Biochemistry. 29th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 140-150.*
23. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR (2007). *Lippincott's Illustrated Rewievs. Biyokimya. 3th ed. Çeviren: Ulukaya E, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul, 211-214.*
24. Ross BM (2007). ω -3 Fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. *Medical Hypotheses* 68: 515-524.
25. Nelson DL, Cox MM (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry. 3th ed. Çeviren: Kılıç N, Palme Yayıncılık Ltd. Şti., Ankara, 363-788.*
26. Ravnskov U (1998). The Questionable Role of Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *J Clin Epidemiol* 51: 443-460.

27. University of Nebraska-Lincoln. (2010) Extension publication [online]. Available from: <http://www.ianrpubs.unl.edu/epublic/live/g2032/build/g2032.pdf>. [Accessed August 2010].
28. Peet M (2002). Essential fatty acids: theoretical aspects and treatment implications for schizophrenia and depression. *Advance in Psychiatric Treatment* 8: 223-229.
29. Hallahan B, Garland MR (2005). Essential fatty acids and mental health. *British Journal of Psychiatry* 186: 275-277.
30. Haris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ (2008). Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 197: 12-24.
31. Beltrán S, Rubio-Rodríguez N, Jaime I, Diego SM, Sanz MT, Carballido JR (2010). Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: A review. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 11: 1-12.
32. Calder PC (2011). Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. *European Journal of Pharmacology*. [Epub ahead of print].
33. Heiðarsdóttir R (2009). n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of postoperative atrial fibrillation. Master of Science degree, University of Iceland School of Health Sciences Faculty of Medicine, Iceland.
34. Sachi SK (1987). Dietary effects of fish oils on human health: A review of recent studies. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 60: 37-44.
35. Gorjão R, Martins AK, Rodrigues HG, Abdulkader F, Miranda M, Procopio J, Curi R (2009). Comparative effects of DHA and EPA on cell function. *Pharmacology & Therapeutics* 122: 56-64.
36. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Winston WS (2003). Omega-3 fatty acids in major depressive disorder a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 13: 267-271.
37. Popp-Snijders C, Schouten JA, de Jong AP, van der Veen EA (1984). Effect of dietary cod-liver oil on the lipid composition of human erythrocyte membranes. *Scand J Clin Lab Invest* 44: 39-46.
38. Escudero A, Montilla JC, Garcia JM, Sanchez-Quevedo MC, Periago JL, Hortelano P, Suarez MD (1998). Effect of dietary (n-9), (n-6) and (n-3) fatty acids on membrane lipid composition and morphology of rat erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1394: 65-73.
39. Calder PC (2006). Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75: 197-202.

40. Gregory MB (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of Clinical Investigation* 118: 413-420.
41. Hamaguchi H, Cleve H (1972). solubulization of human erythrocyte membrane glycoproteins and seperation of the mn glycoprotein from a glycoprotein with I,S, and an activity. *Biochimica et Biophysical Acta* 278: 271-280.
42. Sattler W, Puhl H, Hayn M, Kostner GM, Esterbauer H (1991). Determination of fatty acids in the main lipoprotein classes by capillary gas chromatography BF3/methanol transesterification of lyophilized samples instead of folch extraction gives higher yields. *Analytical Biochemistry*. 198: 184-190.
43. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, Herdman M, Firth P, Hotchkiss K (2006). A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis area and severity index, physician's global assessment and lattice system physician's global assessment. *Clinical and laboratory investigations* 1365-2133.
44. Grimminger F, Mayser P, Papavassilis C, Thomas M, Schlotzer E, Heuer KU (1993). A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of n-3 fatty acid-based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. *Clinical Investigator* 71: 634–643.
45. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E, Jablonska S, Salmhofer W, Schill WB, Krämer HJ, Schlotzer E, K Mayer K, Seeger W, Grimminger F (1998). ω -3 Fatty acid–based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 38:539-47.
46. Hu FB, Manson JE, Willett WC (2001). Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition* 20: 5-19.
47. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M (2003). Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Medical Journal* 44: 24-26.
48. Örem A, Kural V, Çimşit, Yandı YE, Calapoğlu M (2003). Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant–antioxidant system in patients with psoriasis. *Clinica Chimica Acta* 328: 71-82.

ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YEREL
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı: "Psoriasisli Hastaların Eritrosit Membranlarında Omega 6/Omega 3 Yağ Asitleri Oranının ve Bu Oranın Hastalık Şiddetiyle İlişkisinin İncelenmesi"
Çalışmacılar: Prof.Dr.Asum ÖREM, Yük.Lis.Öğr.Serap ÖZER, Prof.Dr.Sevgi BAHADIR, Y.Doç.Dr.Savaş YAYLI, Y.Doç.Dr.Fulya BALABAN YÜCESAN
Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya ABD.

Etik Kurul
Dosya No
2011/117

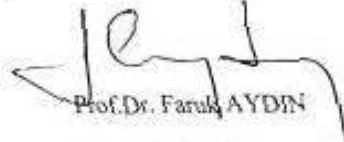
Etik Kurul
Toplantı Tarihi
26.09.2011

Etik Kurul
Toplantı No
2011/22

Etik Kurul
Karar No
1

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Faruk AYDIN'ın başkanlığında "Psoriasisli Hastaların Eritrosit Membranlarında Omega 6/Omega 3 Yağ Asitleri Oranının ve Bu Oranın Hastalık Şiddetiyle İlişkisinin İncelenmesi" başlığını taşıyan tez çalışmasının, araştırmacının dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Etik Kurul üyelerinin oybirliğiyle karar verilmiştir. (26.09.2011)

Başvuru Tarihi: 09/06/2011


Prof.Dr. Faruk AYDIN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanı
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No :45160786692
Soyadı, Adı :ÖZER, Serap
Uyruğu :T.C.
Doğum tarihi ve yeri :17.04.1984
Medeni hali :Bekar
Telefon :0539 422 00 99
E-Posta :neverland_06@hotmail.com
Yazışma adresi :1 Nolu Beşirli Mah. Harita Cad. Çınaraltı
Sitesi G Blok TRABZON

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	-
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2009
Lise	Tevfik Serdar Anadolu Lisesi	2002

YABANCI DİL :İngilizce

HOBİLER :Kitap okumak, resim yapmak,
yüzmek