

Astım ve lökotrienler

Faruk Özer, Şebnem Yosunkaya

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Geçtiğimiz on yılda, astım patogenezi hakkındaki temel kavramlar özellikle hastalığın karakteristik bir özelliği olan remodelling ve havayolu inflamasyonu konularında önemli bir şekilde değişmiştir. Bu yazı, astım patogenezinde lökotrienler üzerine yoğunlaşan bir derlemedir. **Ana bulgular:** Astımlılarda hava yolu anormalliklerinin gelişiminde hücrel mediatörlerin oluşumu ve salınımı bildirilmiş ve gösterilmiştir. Lipit mediatörler, lökotrienler, allerjenle karşılaştıktan dakikalar sonra üretilir. Araşidonik asit metabolizmasında sikloksijenaz yolu ile PGD2, PGF2a ve tromboksan içeren prostaglandinler oluşur, bunların tümü bronkokonstriksiyon ile ilişkilidir. Lipooksijenaz enzim yolu sistenil lökotrienlerin (LTC4, LTD4 ve LTE4) ve LTB4'ün üretimini sağlar. LTB4, alveoler makrofajlar ve nötrofillerde üretilen majör lipooksijenaz ürünüdür. Sistenil lökotrienler, bronş düz kasında kasılmaya sekresyonlarda artışa ve mikrovasküler dolaşımında dışarı plazma sızmasına neden olur. In vivo bu durum hava yolu mukus sekresyonunda artışa ve bronş aşırı duyarlılığına sebep olur. Son olarak çalışmalar, LTE4 inhalasyonunun hava yoluna, eozinofil toplanmasına, dolayısıyla eozinofilik enflamasyona katkısı olduğunu düşündürmektedir. **Sonuç:** Astımın değişik varyasyonları ve kronik persistan astımda lökotrienlerin katkısı hakkındaki klinik kanıtlar 5-lipooxygenase inhibitörleri ve LTD4 reseptör antagonistleri ile çalışmalardan elde edilen sonuçlardır ve astım oluşumu üzerinde etkinlikleri gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Astım, allerjik enflamasyon, lökotrienler

The leukotrienes and asthma

Objective: Concepts about asthma pathogenesis have changed dramatically in the past decade with a new focus on airway inflammation and remodeling as characteristic features of the disease and fundamental links to its pathogenesis. These review focuses on the leukotrienes in asthma pathogenesis. **Main findings:** The development of airway abnormalities in asthma is dictated and directed by the release and generation of cell-derived mediators. The lipid mediators, leukotrienes, are produced within minutes of an allergen challenge. Arachidonic acid metabolism via the cyclooxygenase pathway produces prostaglandins, including PGD2, PGF2a and thromboxane, all of which have bronchoconstrictor activity. Lipoxygenase enzyme pathway products include the leukotrienes, including LTB4, as well as cystenil leukotrienes, LTC4, LTD4 and LTE4. LTB4 is a major lipooxygenase product of the alveolar macrophages and neutrophils. The cysteinyl leukotrienes, all contract airway smooth muscle and increase glandular secretion and initiate microvascular plasma leak. In vivo, these compounds increase airway mucus production and cause increased airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects compared with normal controls. Finally, preliminary data suggest that inhaled LTE4 can attract eosinophils to the airway, thus perpetuating the development of eosinophilic inflammation. **Conclusion:** Clinical evidence for the contribution of leukotrienes to asthma is further derived from studies with 5-lipoxygenase inhibitors and LTD4 receptor antagonists, which show effectiveness in various models of asthma and chronic persistent disease.

Key words: Asthma, allergic inflammation, leukotrienes

Genel Tıp Derg 2005;15(2):91-99

Yazışma adresi: Şebnem Yosunkaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, 42080, Meram, Konya.

e-posta: syosunkaya@e-kolay.net

Allerjik enflamasyonun oluşumunda çok çeşitli mediatörlerin katkısı vardır, bunlar arasında güçlü biyolojik etkileri nedeniyle lökotrienler önemli rol oynarlar. Lökotrienlerin fizyolojik etkilerinin

anlaşılması yıllar öncesine dayanmasına karşın tam olarak tanımlanmaları uzun bir sürecin sonunda 20 yıl kadar önce gerçekleşmiştir (1). Deneysel hayvan modellerinde antijen-duyarlı akciğer dokusunun allerjen provokasyonu ile uyarılması sonucu düz kas kontraksiyonuna neden olan bir maddenin açığa çıktığı 1940 yılında Kellaway ve Trethwie tarafından gösterilmiştir. Histaminin aksine yavaş başlayan ve uzun süreli düz kas kontraksiyonuna neden olan bu madde “anafilaksin yavaş etkiyen maddesi” (slow-reacting substance of anaphylaxis, SRS-A) olarak adlandırılmıştır. Bu maddenin araşidonik asit metabolizması ürünlerinden sisteinil lökotrienlerin (LTC₄, LTD₄, LTE₄) kombinasyonu olduğunun anlaşılması, biyokimyasal ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi yaklaşık 40 yıl sonra mümkün olmuştur. Lökotrienlerin 1979 yılında tanımlanmalarından sonra astım patogeneziindeki rolleri araştırılmaya başlanmıştır. Bugün artık lökotrienlerin enflamasyonun oluşumunda önemli rol oynayan ve biyolojik etkileri ile astım patogeneziinde yadsınamayacak etkileri olan mediatörlerden olduğuna kuşku yoktur (1-3).

Lökotrienlerin sentezi

Lökotrienlerin öncül molekülü fosfolipid yapısındaki araşidonik asittir. Araşidonik asit reseptör aktivasyonu, antijen-antikor etkileşimi, mikroorganizmalar ve fiziksel etkiler gibi çeşitli biyolojik sinyallere yanıt olarak fosfolipazlar (PLA₂ ve PLC) tarafından fosfolipid tabakadan serbestleştirilir. Serbestleşen araşidonik asitten iki farklı metabolik yol ve enzimatik aktivite ile genel anlamda eicosanoidler olarak bilinen farklı farmakolojik etkileri bulunan aktif moleküller oluşur. Eicosanoidler arasında bulunan ve prostanoidler olarak tanımlanan prostaglandinler (PG) ve tromboksan A₂ (TxA₂) sentezi siklooksigenaz (COX) yolu ile oluşurken, lökotrienler 5-lipooksigenaz (5-LO) enziminin başlattığı metabolik süreç ile sentezlenir. Lökotrienlerin sentezi sırasında öncelikle 5-lipooksigenazın Ca⁺⁺ ve ATP bağımlı süreç ile sitozolden hücre membranına translokasyonu ile bir nükleer membran proteini olan FLAP (5-LO aktive edici protein) varlığında aktivasyonu söz konusudur. Aktive 5-LO hücre membranında iki ayrı katalitik aktivite ile araşidonik asitten önce çok kısa yarılanma süresine sahip instabil bir ara molekül olan 5-HPETE (5-hidroperoksieicosatetraenoik asit)

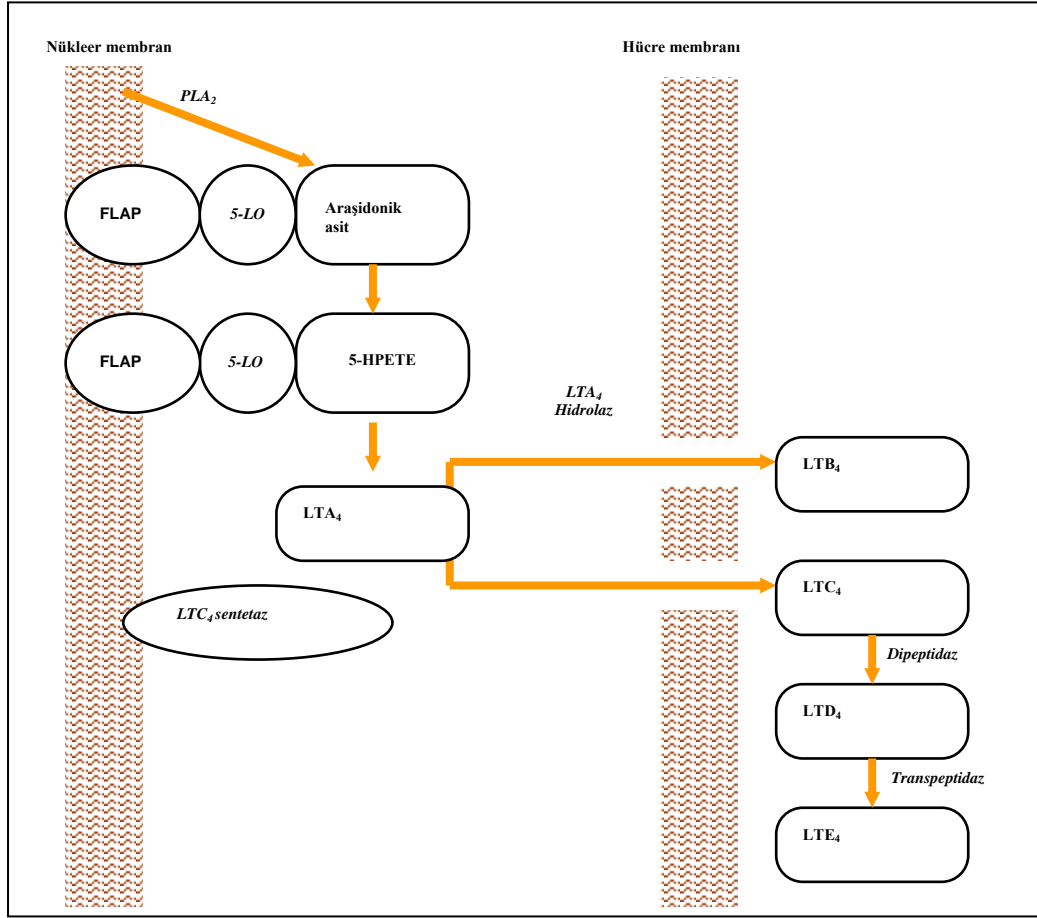
oluşumu ve daha sonra 5-HPETE'nin epoksi lökotrien A₄'e dönüşümünde rol oynar. Lökotrien A₄ bütün lökotrienlerin sentezinde ortak ara basamak olup LTA₄ hidrolaz aracılığı ile LTB₄'e ya da glutathion-S-transferaz sınıfı bir enzim olan LTC₄ sentetaz aktivitesi altında glutathion ile konjuge olarak peptidölökotrien LTC₄'e metabolize olur. Oluşan LTC₄ ekstraselüler ortama taşınarak burada γ -glutamil transpeptidaz tarafından sisteinil glisinil derivesi LTD₄'e dönüştürülür. LTD₄'ten ise dipeptidaz aktivitesi ile sisteinil derivesi olan LTE₄ oluşur (Şekil 1). LTC₄ ile birlikte metabolitleri olan LTD₄ ve LTE₄ topluca “sisteinil lökotrienler” ya da “peptidölökotrienler” olarak tanımlanırlar (1,4-9).

Lökotrienlerin öncelikle mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve makrofajlar gibi astım patogeneziinde rolleri olan birçok enflamatuar hücre tarafından sentezlenebildiği bilinmektedir. Ayrıca nötrofiller, trombositler, lenfositler, endotel hücreleri ve eritrositlerin de lökotrienleri sentezleyebildiği gösterilmiştir (8).

Lökotrienler birçok hücre tarafından sentezlenmesine karşın sentezlenen lökotrien tipi ve miktarı hücresele değişkenlik gösterir. Çoğu hücre LTB₄ ya da LTC₄ sentezlemesine karşın her ikisini birlikte sentezleyemez. Akciğerlerde sentezlenen LTC₄ başlıca aktive eozinofiller ve IgE aracılı uyarı sonrasında mast hücrelerce sentezlenirken, LTB₄ daha çok nötrofiller ve alveol makrofajlarından kaynaklanır (6,10).

Lökotrienlerin yıkımı ve atılımı

LTB₄ ω -oksidasyona uğrayarak 20-OH ve 20-COOH metabolitlerine dönüşerek inaktive olur. Sisteinil lökotrienler ise başlıca üç yolla yıkıma uğrar. Birincisi LTE₄'ün ω -hidroksilasyonu ve karboksilasyonudur. Bu süreç sonunda 20-carboxy-LTE₄, 18-carboxydinor-LTE₄, 16-carboxytetranor-LTE₃ ile insanda intravenöz LTE₄ uygulaması sonrasında idrarda saptanan başlıca metabolitler olan 16-carboxy- Δ 13-tetranor-LTE₃ ve 14-carboxyhexanor-LTE₄ oluşur. İkinci yol N-acetyl-LTE₄ oluşumu olup bu metabolit de ω -hidroksilasyon ve karboksilasyona uğrar. Sonuncu yıkım yolu hipoklorik asit üretebilen aktive polimorf nüveli lökositlerin varlığında myeloperoksidasyon olup enflamatuar ortamda gerçekleşir. Bu yolla



Şekil 1. Lökotrienlerin sentezi (22) 5-LO: 5-lipooksigenaz, LT: Lökotrien, PLA₂: Fosfolipaz A₂, FLAP: 5-LO aktive edici protein

diastereomeric 6-trans-LTB₄ ve onun spesifik altürünleri olan diastereomeric lökotrien sulfoksitleri oluşur (4,9).

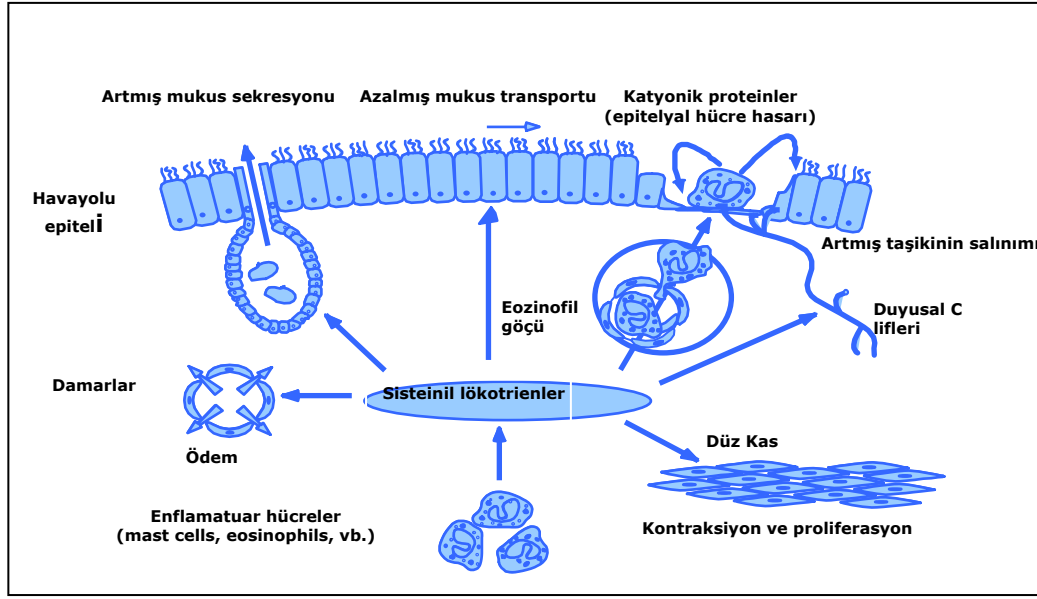
Ortaya çıkan bütün bu metabolitlerin biyolojik rolü bilinmemekle birlikte, oluşumlarının biyoaktiviteyi azalttığı düşünülmektedir. LTE₄ idrar ve safra ile değişmeden ya da biyolojik olarak inaktif metabolitleri şeklinde atılır. Üriner LTE₄ düzeyi ölçümü LT üretimini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (9).

Lökotrienlerin biyolojik etkileri

Lökotrienler lokal ya da sistemik etkileri ile genel olarak enflamatuar yanıtta rol oynayan ve bazı kronik enflamatuar hastalıkların gelişiminden sorumlu mediatörlerdir. Sisteinil lökotrienlerin astım patogeneğinde önemli yeri bulunurken LTB₄'ün ise

diğer enflamatuar süreçlerde etkili olduğu ileri sürülmüştür (4). LTB₄'ün en önemli biyolojik aktivitesi lökositler ve nötrofiller üzerine kemotaktik aktivitesidir. Ayrıca lökositlerin endotelial adezyonu ve ekstrasvasküler aralığa migrasyonunu artırdığı saptanmıştır. Lökositlerden süperoksit anyonları ve çeşitli granül içeriklerinin salınımını uyardığı bildirilmiştir.

Lökotrienlerin astımdaki rolü ise tam olarak bilinmemekle birlikte, insan akciğerinde nötrofiller için güçlü kemoatraktan olduğu bilinmektedir. Nötrofillerin ise nokturnal astımda rolü olduğu ileri sürülmüş ve fatal astımda postmortem incelemelerde hava yollarında yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir. LTB₄ özellikle IL-5 ile aktive olmuş eozinofiller için de kemoatraktan özelliğe sahiptir. Öte yandan LTB₄'ün T lenfositlerce üretilen ve



Şekil 2. Sisteinil lökotrienlerin hava yolları üzerine etkileri (29)

allerjik hastalıklarda gözlenen eozinofilide rol oynayan IL-5 sentezini uyardığı, ayrıca B lenfositlerin IgE sentezlemesini sağlayan IL-4'ün etkisini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (5,10-12).

Sisteinil lökotrienlerin hava yollarında en iyi bilinen aktivitesi düz kas kontraksiyonudur (Şekil 2). Bronkokonstriktör etki gerek sağlıklı gerekse astımlı bireylerde in vivo koşullarda gösterilmiştir. Hem büyük hem de küçük hava yollarının düz kaslarının sisteinil lökotrienlere konstriktör yanıt verdiği in vivo ve in vitro çalışmalar ile saptanmıştır. Bu aktivitenin benzer etkili diğer mediatörlere göre ayırıcı özelliğinin çok daha uzun süreli oluşu yanında bilinen en güçlü endojen bronkokonstriktör ajan oldukları bildirilmektedir. Histamin ile karşılaştırıldığında bronkokonstriktör etkileri izole insan bronşu üzerine 1000 kat fazladır. İn vivo çalışmalarda ise LTC₄ ve LTD₄ inhalasyonu sonrasında gözlenen bronkokonstriktör yanıtın da histamine göre 1000-5000 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır. LTE₄'ün bronkokonstriktör etkisi in vitro koşullarda LTC₄ ve LTD₄ ile eşit olduğu halde in vivo ortamda LTD₄'e göre 10 kat zayıftır, ancak etki süresi daha uzundur (5,6,9,10,13). Sisteinil lökotrienlerin bronkokonstriktör etkileri kendi farmakolojik özellikleri nedeniyle doğrudan olduğu

gibi, kısmen de endojen nöropeptid salınımını uyarıcı özelliklerinden dolayı indirekt olarak ortaya çıkar (14). Lökotrienlerin havayolu aşırı cevaplılığı üzerine de etkilerinin olduğu ve histamine karşı havayolu cevaplılığını üç katına kadar artırdıkları belirlenmiştir (9).

Sisteinil lökotrienler histamine göre 10-1000 kat daha kuvvetli olan mikrovasküler permeabilite artışı yoluyla damar dışına enflamatuar hücre göçünü kolaylaştırarak ve plazma sızıntısına neden olarak enflamasyonun yoğunlaşmasına katkıda bulunurlar. Mukus hipersekresyonu lökotrienlerin gerek goblet hücreleri gerekse submukoz glandlar üzerine etkileri sonucu ortaya çıkar (5,6,9,10,13). Astımlılarda LTE₄ inhalasyonunun 4 saat sonra havayollarındaki eozinofil sayısının ve bunun yanında daha az oranda nötrofil sayısının artmasına neden olduğu bronş biyopsileri ile gösterilmiştir. LTD₄'ün in vitro koşullarda insan eozinofilleri için oldukça güçlü ve spesifik kemoatraktan özelliği bulunduğu, astımlılarda ise LTD₄ inhalasyonunun indüklenmiş balgamda eozinofil sayısını artırdığı saptanmıştır. Sisteinil lökotrienlerin eozinofil göçünü uyardığı kanıtlanmış olmasına karşın bu etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Direkt etki yanında epitel hücrelerinden IL-5 salınımını uyarma yoluyla olabileceği ileri sürülmektedir. Havayollarında düz

kas proliferasyonu ve remodelling gelişiminde katkıları olabileceğini gösteren bulgular da vardır (5,9,13,14). Sisteinil lökotrienlerin sonuçta astımın karakteristik özellikleri olan hava yolları obstrüksiyonu, bronş aşırı cevaplılığı ve eozinofil infiltrasyonu üzerine doğrudan etkili olduğu anlaşılmaktadır.

Lökotrien reseptörleri

Lökotrienler biyolojik etkilerini spesifik reseptörleri aracılığı ile gösterirler. Farklı biyolojik aktiviteleri nedeniyle LTB_4 ve sisteinil lökotrienler için iki ayrı grup reseptör varlığı gösterilmiştir. LTB_4 için çeşitli dokularda ve polimorf nüveli lökositlerde *BLT*-reseptör olarak adlandırılan yüksek afiniteli ve düşük afiniteli olmak üzere iki farklı reseptör tanımlanmıştır. G-protein çifti yapısındaki LTB_4 reseptörlerin ligand bağlama çalışmaları ile başta polimorf nüveli lökositler ile birçok dokuda bulunduğu saptanmıştır. Yüksek afiniteli BLT-reseptörler kalsiyum iyon mobilizasyonu ve kemotaksise, düşük afiniteli reseptörler ise hücre degranülasyonu ve oksidatif metabolizmaya aracılık ederler. Kemotaksis düşük konsantrasyonlarda LTB_4 agonisti varlığında gerçekleşirken degranülasyon ve süperoksid anyon oluşumunun daha yüksek konsantrasyonlar gerektirdiği görülmüştür (5,9,10). Sisteinil lökotrien reseptörleri $CysLT_1$ ve $CysLT_2$ reseptörleri olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Farklı türlerin bazı dokularında her iki grup $CysLT$ reseptörü de (guinea pig trakeası) bulunurken bazılarında ise $CysLT_1$ (insan bronşları ve rat akciğeri) ya da $CysLT_2$ (koyun trakeası) reseptörünün ağırlıklı olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu farklılık aynı tür içinde de gözlenmiştir. Sisteinil lökotrienlerin insan hava yollarındaki hava yolu düz kas kontraksiyonu, düz kas proliferasyonu, plazma eksüdasyonu, mukus hipersekresyonu ve eozinofil göçü gibi çoğu biyolojik etkileri $CysLT_1$ reseptörü aracılığı ile ortaya çıkarken vasküler etkilerinin gelişiminde $CysLT_2$ reseptörü rol oynar (5,9,15).

Antilökotrienler

Astım tedavisinin hedefleri arasında semptomları kontrol altına almak, atakları ve bununla ilişkili olarak acil servis başvuruları ile hastane yatışlarını önlemek, solunum fonksiyonlarını düzeltmek, hastanın kısıtlama olmaksızın günlük aktivitelerini

sürdürebilmesini sağlamak ve bunların yanısıra tedavide kullanılacak ilaçların iyi tolere edilebilmesi sayılmaktadır. Bu hedefleri sağlamaya yönelik olarak astım tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar ise “kontrol edici” ve “semptom giderici” olarak tanımlanan iki gruba ayrılmaktadır (16-18). Astım patogenezinde hava yolu enflamasyonunun temel bozukluk olması nedeni ile tedavide enflamasyonun giderilmesi öncelikli amaçtır. Bu amaçla kullanılmakta olan kontrol edici ilaçlar arasında sistemik yolla ya da risk/yarar oranı gözetilerek topikal kullanılan kortikosteroidlerin astımda etkili bir tedavi seçeneği olduğu konusunda kuşku yoktur. Kortikosteroidler yanında kullanılmakta olan diğer kontrol edici ve semptom giderici ilaçların varlığına rağmen astımın kesin tedavisi “cure” bugün için olası değildir (5,12,19).

Astımın kontrolünde kullanılmakta olan mevcut farmakolojik ajanların etkinliklerine rağmen bazı sorunlar ve kısıtlamalar ile karşılaşıldığı bilinmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına karşın hospitalizasyon oranlarında azalma olmamakta, tedavinin kesilmesi durumunda bronş aşırı cevaplılığı artmakta, hücresel değişiklikler tamamen düzelmekte ve en önemlisi çoğu hastada zorlu ekspirum 1. saniye volümü (FEV_1) normal sınırlarda olsa bile yaşam kalitesi istenen düzeyde olamamaktadır. İnhalasyon yoluyla kullanımda uyum sorunları yaşanmakta ve çoğu zaman arzu edilen etkinliğin sağlanabilmesi amacıyla birden fazla ilacın kombinasyonu gereksinimi doğmaktadır. Bu nedenlerle optimal düzeyde başarısız olan astım kontrolü yeni ilaç yaklaşımlarını sürekli gündemde tutmaktadır (11,19-22).

Lökotrienlerin astım patogenezinde rol oynayan önemli ve güçlü mediatörlerden olduğu bilinmektedir. Astımdaki hava yolu enflamasyonuna bağlı akut ve kronik değişikliklerin birçoğunun gelişimine lökotrienlerin katkısı konusunda kuşku yoktur (1,2,5,8). Bu nedenle astım tedavisinde lökotrien aktivitesinin selektif olarak engellenmesi üzerinde durulmuş ve buna yönelik ilaçların geliştirilmesi hedeflenmiştir. İn vitro ve hayvan çalışmaları bulgularına dayanılarak kortikosteroidlerin fosfolipaz A_2 enzimini inhibe ettiği ve lökotrienlerin oluşumunu engellediğine inanılmış ise de insan çalışmaları kortikosteroidlerin in vivo lökotrien sentezi üzerine çok az etkili

olduğunu göstermiştir (5). Ayrıca inhale kortikosteroid tedavinin ürener LTE₄ düzeylerini değiştirmedeği saptanmıştır. Bu nedenle güçlü antienflamatuar etkilerine karşın kortikosteroidlerin astımlı hastalarda lökotrien yolunu etkilemiyor görünmeleri dolayısıyla bu noktada aktivite gösteren farmakolojik ajanların geliştirilmesi üzerinde çalışılmıştır (5,23,24).

Lökotrien aktivitesinin modifiye edilmesini amaçlayan ilaçlar genel olarak antilökotrienler olarak adlandırılır. Bu tür farmakolojik yaklaşımlar başlıca iki strateji gözetir. Bunlardan birincisi lökotrien sentezinin inhibisyonu, diğeri ise lökotrienlerin reseptörlerine bağlanmasının bloke edilmesidir. Lökotrien sentez inhibitörleri enzimin aktif kısmına bağlanarak doğrudan ya da 5-lipooksigenaz aktive edici proteine (FLAP) bağlanarak indirekt yolla 5-lipooksigenaz aktivitesini engelleyerek etki etmektedirler. Bu yolla hem LTB₄ hem de sisteinil lökotrienlerin sentezinin engellenmesi mümkün olabilmektedir. Reseptör antagonistleri ise sisteinil lökotrienlerin ya da LTB₄'ün spesifik reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak lökotrienlerin biyolojik aktivitelerinin ortaya çıkışını engellemektedirler. Sisteinil reseptör antagonistleri spesifik olarak CysLT₁ reseptörünü bloke ederler. Çok çeşitli antilökotrien molekül üzerinde çalışılmakla birlikte bugüne kadar sentez inhibitörü olarak *zileuton* ile sisteinil lökotrien reseptör antagonisti olarak *montelukast*, *zafirlukast* ve *pranlukast* kullanıma sunulmuştur (6,12,25-28).

Astım tedavisinde amaç hava yollarında mevcut enflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle ulusal ve uluslararası astım tedavi rehberlerinde antienflamatuar ilaçlar ilk sırada önerilmektedir (16-19). Bunlar arasında yer alan ve öncelikle önerilen kortikosteroidlerin hava yollarındaki enflamatuar süreç üzerine etkileri kanıtlanmış olup kortikosteroidlerin astımın gerek uzun süreli kontrolü gerekse akut ataklardaki etkinlikleri yanında hava yolu enflamasyonunun direkt ve indirekt markerlerinde baskılanma sağladığını gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur (29-45). Bu bağlamda kortikosteroidlerin astımlıların kan ve balgam örneklerinde eozinofil sayısı ve ECP (eozinofilik katyonik protein) düzeylerinde azalmaya neden olduğu bu çalışmaların bulguları arasında yer almaktadır (46-54). Ancak allerjik enflamasyonun

etkin mediatörlerinden sisteinil lökotrienlerin sentezinin in vitro koşullarda kortikosteroidlerce inhibe edildiği gösterilmesine karşın in vivo çalışmalarda bu etkinin gözlenmediği, yüksek doz oral kortikosteroid tedavisine rağmen astımlıların hava yollarında sisteinil lökotrienlerin saptandığı bildirilmektedir (5,23,24,55,56). Bu nedenle astım tedavisinde kortikosteroidler yanında bu noktada etkili olması beklenen antilökotrien ilaçlar üzerinde durulmaktadır.

Antilökotrien ilaçların kronik astımın kontrolünde gerek diğer ilaçlarla kombine olarak gerekse tek başına kullanıldığında etkili olduğu değişik yöntemlerle yürütülen çalışmalar sonucu anlaşılmıştır. Bu çalışmalarda antilökotrien ilaçların astımlı hastaların semptom skorları, solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağladığı ve beta agonist ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (57-64). Ek tedavi olarak uygulandığında inhale kortikosteroid dozunun azaltılmasına olanak sağladığı da bulgular arasındadır (55,65,66). Bunların yanında antilökotrienlerin bronşial hiperreaktiviteyi azalttığı, allerjen bronkoprovokasyonu sonrası erken ve geç yanıtı önlediği konu ile ilişkili çalışmaların bulguları arasında yer almaktadır (67-75). Ayrıca aspirin ve egzersizle uyarılan astım gibi diğer astım şekillerinin tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (76-81).

Lökotrien reseptör antagonistlerinin bronkodilatatör etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (58,60-64). Bronkodilatatör etki muhtemelen sisteinil lökotrienlerin düz kas spazmı gibi bilinen etkilerinin reseptör düzeyinde inhibe edilmesinin sonucudur. Ancak kanıtlanmış bronkodilatatör etkileri yanında lökotrien reseptör antagonistlerinin astımlılarda periferik kan eozinofil sayısını azalttığını, balgamda eozinofil oranı ve ECP düzeylerini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (55-58,62,72,73,82,83). Bu grup ilaçların bronş mukozasında eozinofillerin ve diğer inflammatuar hücrelerin infiltrasyonunu azalttığı da bazı araştırmalarda gösterilmiştir (72,84,85). Antienflamatuar etki bağlamında ekspirasyon havası nitrik oksit konsantrasyonunda azalma sağladıkları da bildirilmektedir (86,87).

Kaynaklar

1. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. Chest 1997;111:27S-34S.

2. Chanarin N, Johnston SL. Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drug* 1994;47:12-24.
3. Mungan D. Astma tedavisinde lökötrien sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri. *Tüberküloz Toraks Derg* 1999;47(ek 1):5-15.
4. Mayatepek E, Hoffmann EF. Leukotrienes: Biosynthesis, metabolism, and pathophysiologic significance. *Ped Res* 1995;37:1-9.
5. Claesson HE, Dahlen SE. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti-asthmatic drugs. *J Intern Med* 1999;245:205-27.
6. Chung KF. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breakthrough in asthma therapy. *Eur Respir J* 1995;8:1203-13.
7. Ford-Hutchinson AW, Jakobson PJ. Mechanisms for production and inhibition of leukotriene biosynthesis. In: Holgate SH, Dahlen SE editors. *SRS-A to Leukotrienes*. Cornwall, Blackwell-Science, 1997.p.139-51.
8. Henderson WR Jr. Role of leukotrienes in asthma. *Ann Allergy* 1994;72:272-8.
9. Dahlen SE. Leukotrienes. In: Holgate St, Busse WW, editors. *Inflammatory mechanism in asthma*. NewYork, Marcel-Deccer Inc 1998.p. 679-733.
10. Larsen JS, Jackson SK. Antileukotriene therapy for asthma. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:2821-30.
11. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors: New direction in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1-13.
12. Drazen JM. Effects of cysteinil leukotrienes on human airways. In: Holgate SH, Dahlen SE, editors. *SRS-A to Leukotrienes*. Cornwall, Blackwell-Science 1997.p. 189-201.
13. Churg KF, Holgate ST. Leukotrienes: Why are they important mediators in asthma. *Eur Respir Rev* 1997;7:259-63.
14. Hay DW, Torphy TJ, Udem BJ. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:304-9.
15. Dahlen SE. Leukotriene receptors and their antagonists. In: Holgate SH, Dahlen SE, editors. *SRS-A to Leukotrienes*. Cornwall, Blackwell-Science, 1997. p.155-69.
16. Toraks Derneği. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Derg* 2000;ek 1:4.
17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes of Health, Bethesda, MD publ. No. 95-3659, 1995.
18. National asthma education and prevention programme. Expert panel report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health Publ. 1992, No. 97-4051.
19. Fabbri LM, Sterkk LM. Rationale for a new approach in asthma treatment. *Eur Respir Rev* 1997;7:253-8.
20. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:176-87.
21. Jain P, Golish JA. Clinical management of asthma in the 1990s. Current therapy and new directions. *Drugs* 1996;52(suppl 6):1-11.
22. Wenzel SE. Efficacy versus effectiveness: Leukotriene receptor antagonists or inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2001;11:38-40.
23. O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1472-6.
24. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:953-9.
25. Diamant Z, Lamers JJ, Sterk PJ. Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors in asthma. *Clin Immunother* 1994;2:220-32.
26. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1363-71.
27. Hay DW. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997;111(suppl 2):35S-45S.
28. Dahlen SE. New antemediator drug treatments: What use might they be? *Eur Respir Rev* 1998;8:184-9.
29. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
30. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: New developments. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:S1-53.
31. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:879-86.
32. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Eng Med J* 1995;332:868-75.
33. Djukanovic R, Homeyard S, Gratziau C, Madden J, Walls A, Montefort S, et al. The effect of treatment with oral corticosteroids on asthma symptoms and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:826-32.
34. Schwiebert LM, Beck LA, Stellato C, Bickel CA, Bochner BS, Schleimer RP, et al. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:143-52.
35. Corrigan CJ, Hamid Q, North J, Barkans J, Moqbel R, Durham S, et al. Peripheral blood CD4 but not CD8 t-lymphocytes in patients with exacerbation of asthma transcribe and translate messenger RNA encoding cytokines which prolong eosinophil survival in the context of a Th2-type pattern: effect of glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:567-78.
36. Burke C, Power CK, Norris A, Condez A, Schmekel B, Poulter LW, et al. Lung function and immunopathological changes after inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Eur Respir J* 1992;5:73-9.
37. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-74.

38. Duddridge M, Ward C, Hendrick DJ, Walters EH. Changes in bronchoalveolar lavage inflammatory cells in asthmatic patients treated with high dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Eur Respir J* 1993;6:489-97.
39. Sont J, van Krieken J, Evertse C, Evertse CE, Hooijer R, Willems LN., et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients with treated inhaled steroids. *Thorax* 1996;51:496-502.
40. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticosteroids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-7.
41. Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, Schotman E, Meng Q, Assoufi B, et al. Prednisolone treatment in asthma. Reduction of in the number of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5 and interferon-gamma cytokine gene expression within bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:551-6.
42. Robinson DS, Assoufi B, Durham SR, Kay AB. Eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) concentration in serum and bronchial lavage fluid in asthma: Effect of prednisolone treatment. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1118-27.
43. Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate downregulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:86-90.
44. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:531-8.
45. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: A meta analysis. *Am J Emerg Med* 1992;10:301-10.
46. Oh JW, Lee HB, Kim CR, Yum MK, Koh YJ, Moon SJ, et al. Analysis of induced sputum to examine the effects of inhaled corticosteroid on airway inflammation in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:491-96.
47. Baba K, Hattori T, Koishikawa I, Yoshida K, Kobayashi T, Takagi K. Serum eosinophil cationic protein for predicting the prognosis of a step-down in inhaled corticosteroid therapy in adult chronic asthmatics. *J Asthma* 2000;37:399-408.
48. Bartoli ML, Bacci E, Carnevali S, Cianchetti S, Dente FL, Di Franco A, et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum eosinophilic airway inflammation. *Respir Med* 2004;98:184-93.
49. Gibson PG, Dolovich J, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Anderson M, Hargreave FE, et al. The inflammatory response in asthma exacerbation: Changes in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. *Clin Exp Allergy* 1990;20:661-8.
50. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
51. Tang RB, Chen SJ. Serum levels of eosinophil cationic protein and eosinophils in asthmatic children during a course of prednisolone therapy. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:121-5.
52. Zimmerman B, Lanner A, Enander I, Zimmerman RS, Peterson CG, Ahlstedt S. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:564-70.
53. Inoue H, Aizawa H, Fukuyama S, Takata S, Matsumoto K, Shigyo M, et al. Effect of inhaled glucocorticoid on the cellular profile and cytokine levels in induced sputum from asthmatic patients. *Lung* 1999;177:53-62.
54. Bacci E, Di Franco A, Bartoli ML, Carnevali S, Cianchetti S, Dente FL, et al. Comparison of anti-inflammatory and clinical effects of beclomethasone dipropionate and salmeterol in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002;20:66-72.
55. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
56. Pavord ID, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Sheller JR, Dworski R. Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1905-9.
57. Mac Darlene AJ, Manning P, Ryan M. Zafirlukast or low dose beclomethasone protect against early (EAR) and late asthmatic response (LAR) and allergen induced eosinophilia in mild atopic asthma. *Eur Respir J* 1999;14 (suppl 30):P840.
58. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999;14:12-8.
59. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: A randomized controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:487-95.
60. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: A multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
61. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6-to-11-year-old children with asthma: Results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin* 2001;17:96-104.
62. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H, Kihara N, Sano Y, Yasuhara H, et al. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest* 2002;121:732-8.
63. Barnes N, Wei LX, Reiss TF, Leff JA, Shingo S, Yu C et al. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respir Med* 2001;95:379-86.
64. Liu MC, Dube LM, Lancaster J. Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: A 6-month randomized multicenter trial. Zileuton study group. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:859-71.
65. Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen JM. Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma. A randomized controlled trial. Zileuton Clinical Trial Group. *JAMA* 1996;275:931-36.
66. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomized, placebo-controlled trial of effect of a

- leukotriene receptor antagonist, montelukast on tapering inhaled corticosteroid in asthmatic patients. *Br Med J* 1999;319:87-90.
67. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT. Effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist ICI 204.219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991;337:690-4.
68. Gong H Jr, Linn WS, Terrell SL, Anderson KR, Clark KW. Anti-inflammatory and lung function effects of montelukast in asthmatic volunteers exposed to sulfur dioxide. *Chest* 2001;119:402-8.
69. Dahlen B, Zetterstrom O, Bjorck T, Dahlen SE. The leukotriene antagonist ICI-204.219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1994;7:324-31.
70. Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Anstren G, Binks S, et al. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1856-63.
71. Diamant Z, Timmers MC, van der Veen H, Friedman BS, De Smet M, Depre M, et al. The effects of MK-0591, a novel 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, on leukotriene biosynthesis and allergen-induced airway responses in asthmatic subjects in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:42-51.
72. Nakamura Y, Hoshino M, Sim JJ, Ishii K, Hosaka K, Sakamoto T. Effect of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma *Thorax* 1998;53:835-41.
73. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest* 2001;119:1021-6.
74. Hamilton A, Faiferman I, Stober P, Watson RM, O'Byrne PM. Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, attenuates allergen-induced early-and-late phase bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:177-83.
75. Diamant Z, Grootendorst DC, Veselic-Charvat M, Timmers MC, De Smet M, Leff JA, et al. The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:42-51.
76. Dahlen B, Margolskee DJ, Zetterstrom O, Dahlen SE. Effect of the leukotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirine sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1993;48:1205-10.
77. Makker HK, Lau LC, Thomson HW, Binks SM, Holgate ST. The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI-204.219 against exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1413-18.
78. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma, and exercise-induced bronchoconstriction. *N Eng Med J* 1998;339:147-52.
79. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6-to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424-8.
80. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547-53.
81. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
82. Yoshida S, Ishizaki Y, Shoji T, Onuma K, Nakagawa H, Nakabayashi M, et al. Effect of pranlukast on bronchial inflammation in patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1008-14.
83. Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, Cohn J, Martin RJ, Westcott JY. Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:897-905.
84. Ramsy CF, Li D, Wang D, Jany B. Bronchial biopsy specimen variability: requirement for large sample size and repeated measurement to improve reliability. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A655.
85. Ihaku D, Cameron L, Suzuki M, Molet S, Martin J, Hamid Q. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, inhibits the late airway response to antigen, airway eosinophilia, and IL-5 expressing cells in brown Norway rats. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1147-54.
86. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
87. Bratton DL, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-age children with chronic asthma: A preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:402-7.