

# TEMEL TIP BİLİMLERİ

## Farmakoloji

## Lökotrienler ve Antagonistleri

Dr.Şule GÖK\*

Lökotrienler çeşitli organlar üzerinde farmakolojik etkinlikleri olan aktif, halka yapısı taşımayan, doymamış yağ asitlerinden sentezlenen maddelerdir. Bunlar mikro-vasküler perméabilité üzerine olan etkileriyle birlikte, inflamatuvar hücrenin aktivasyonu ve agregasyonunu da etkileyerek çeşitli organlarda patolojik olayların oluşmasında rol oynarlar.

İlk olarak 1930 yılında Harkavy (1) astımlıların balgamlarında spazm yapıcı bir aktivite olduğunu bildirdikten sonra akut anafilakside düz kaslarda yavaş gelişen kasıcı bir etkinin varlığı tesbit edilerek (2), bu maddeye "Slow Reacting Substances of Anaphylaxis" (SRS-A) ismi verilmiştir (3). Bu etkin maddeler daha sonra Samuelsson tarafından tanımlanarak ilk kez lökositlerde bulunmuş olmaları ve yapılarında trien kökü taşımaları nedeniyle "lökotrienler" (LT) olarak isimlendirilmiştir (4).

Hücre membranında esterleşmiş olarak bulunan arakidonik asid, belirli uyarılar sonucu hücre içine salgılandığı zaman biyolojik olarak aktif oksidasyon ürünleri olan eikozanoidlere dönüşür (5). Bu reaksiyonda iki önemli enzimatik yol ayırılabilir. Siklooksijenaz enzimi ile prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar oluşurken, lipoksijenaz enzimleri LT'leri ve lipoksinleri oluşturur. Örneğin 5-lipoksijenaz enzimi ile oluşan 5-hidroperoksieikozatetraenoik asid (5-HPETE), peroksidazlar tarafından indirgenerek akciğerlerde yaygın olarak bulunan monohidroksieikozatetraenoik asid (mono-HETE)'leri oluştururlar. Yine 5-lipoksijenaz enzimi 5-HPETE'yi primer LT olan LTA<sub>4</sub>'e dönüştürür. Bu kademe antijen veya Ca inoforu A 23187 ile selektif olarak uyarılabilir.

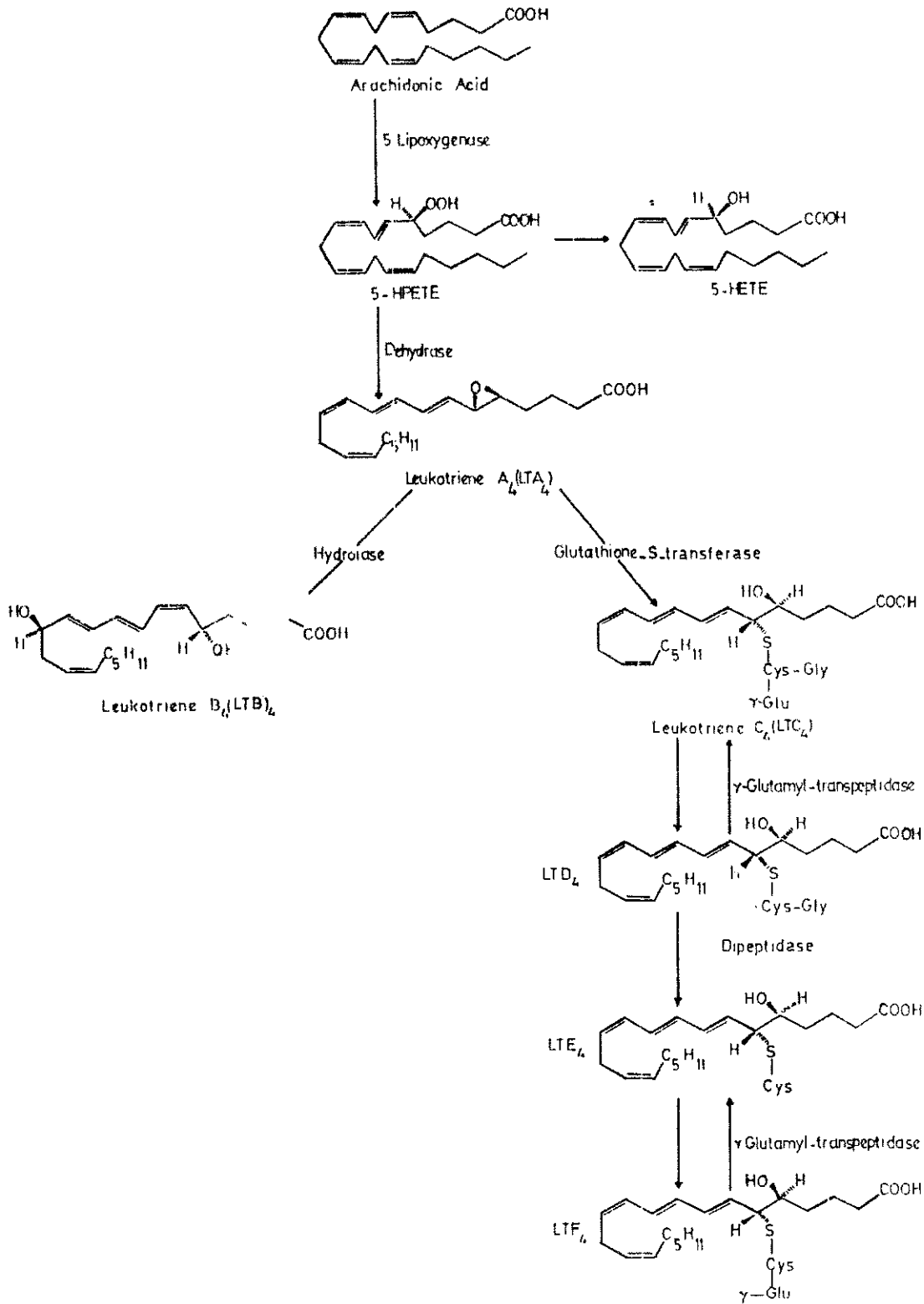
Kimyasal yapıları ve biyolojik etkinlikleri temel alındığında arakidonik asidden türeyen LT'lerin farklı tiplerde oldukları görülür. Birinci grupta sulfi-

dopepdit LT'ler denilen ve lökositlerde bulunan 5-lipoksijenaz ile oluşan LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> ve LTF<sub>4</sub> bulunur. Bunlar anafilaksinin yavaş etkili maddesindeki SRS-A olarak tanımlanmıştır. Bu grubun üyeleri C6 pozisyonunda bir veya daha çok aminoasid içerirler. LTA<sub>4</sub>'ün glutatyon ile konjugasyonundan LTC<sub>4</sub> oluşur. Buna gamma glutamil transpeptidaz etkisiyle sisteinil glisinil türevi olan LTD<sub>4</sub>, bundan da dipeptidaz etkisi ile LTE<sub>4</sub> oluşur. LTE<sub>4</sub>'ün gamma glutamil transpeptidaz etkisinde glutamik asitle birleşmesinden de LTF<sub>4</sub> oluşmaktadır. Bu grubun temel özelliği kobay ileumunu ve arteriyolları kasabilmesi ve venüllerin geçirgenliğini artırmasıdır.

Arakidonik asidden türeyen LT'lerin diğer bir grubu, stabil olmayan LTA<sub>4</sub>'den enzimatik yolla oluşan LTB<sub>4</sub> ve izomerleridir. Bunlar yapılarında aminoasid içermezler. Nötrofillerin fonksiyonlarına yardımcı olurlar ve kobay ileumunu sülfidopeptid LT'lere göre daha zayıf kasarlar. 5-lipoksijenaz enziminin 15-HETE'yi etkilemesi sonucu ise lipoksinler ve trombositlerde bulunan 12-lipoksijenaz etkisi ile de monohidroksilli bileşiklerden 12-HETE oluşur (Şekil 1).

İnvitro olarak oluşturulan lökotrienlerin miktarı ve karakteri uyarılan hücre tipine ve stimulusa bağlı olarak değişmektedir. Örneğin nötrofiller A 23187 ile aktive edildiğinde LTC<sub>4</sub>'e oranla daha fazla LTB<sub>4</sub> ürettikleri halde eozinofillerde durum aksinedir (6). İnsanlarda LTB<sub>4</sub> daha çok polimorf nüveli lökositler, monositler veya makrofajlar tarafından üretildiği halde LTC<sub>4</sub> eozinofil lökositler ve mast hücrelerde, ayrıca damar dokusunda kendiliğinden de sentezlenmektedir. Şöyle ki; endotel hücreleri doğrudan LT sentezlemeseler de nötrofiillerle etkileştiklerinde bu hücreler içinde sentezlenen LTA<sub>4</sub>'ü tutarlar ve LTC<sub>4</sub>'e metabolize ederler. Bu nedenle hasarlı böl-

\* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD  
ERZURUM



Şekil 1. Lipoksijenaz yolu ve lökotrienlerin yapısı. (Campbell, W.B: Lipid- derived autocooids: Eicasonoids and platelet - activating factor. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (ed: Oilman, A.G, Roll, T.W., Nies A.S., Taylor P.), 8.Baskı, s. 604, Pergamon Press. 1990.

gede hücre tipine bağlı olarak sentezlenen lökotrien tipi de değişebilir.

LT'ler moleküllerindeki çifte bağ sayısına göre, örneğin 4 çifte bağ taşıdıklarından dolayı **LT4** olarak isim alırlar.

Bazı patolojik durumlarda lökotrienlerin sentez ve salınmalarının artmış olması, bu bozukluklarda LT'lerin rol oynadığını düşündürür. Bunlar başlıca aşağıda belirtilmiştir.

- Astım, kronik bronşit
- Kistik fibrozis
- Psöriazis
- Kolitis ülserosa
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Romatoid atrit ve gut
- Myokard iskemisi
- Septik şok

LT'lerin fizyolojik rolleri hakkında bilgiler az olmakla beraber inflamasyon ve bağışıklık gibi çeşitli doku reaksiyonlarına katkıda bulunmaları ve birçok sistemde organ yetmezliği iie sonuçlanan olayların patolojisinde önemli rolleri nedeni ile burada kısaca farmakolojik etkilerinden söz edilecektir.

#### LT'lerin Farmakolojik Etkileri

Sülfidopeptid LT'ler düz kaslarda kasıcı etkilidirler. Bu etkinin mekanizması, ekstremlüler Ca<sup>2+</sup> ile ilgili olmaksızın LT'lerin intraselliiler Ca<sup>2+</sup> u etkilemesi ve onu serbest bırakmasına bağlıdır. Bu kasıcı etkinin Ca<sup>2+</sup> kanal blokerleri ile kısmen ve fakat TMB-8 gibi intraselliiler Ca<sup>2+</sup> antagonisti ile tamamen önlenmesi bu mekanizmayı doğrulamaktadır (7).

Holroyde ve ark. (8) kimyasal olarak saf **LTC4** ve LTD<sub>1</sub>'ün insanlarda bronkokonstriktif olduğunu atopik olmayan gönüllülerde yaptıkları çalışmalarda gösterilmişlerdir. Bu etki histamin ve metakoline göre geç başlamakta, uzun sürmekte ve potansi yönünden histaminden çok daha güçlü olarak ortaya çıkmaktadır. İnvitro çalışmalarda LT'lerin histamin ve metakolinin bronkokonstriktör yanıtını artırdığı gösterilmiştir (9). insanlarda yapılan çalışmalar, SRS-A'nın astımda esas rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (10). LT'ler histaminden farklı olarak etkilerini daha çok akciğerin periferik hava yollarında göstermekte, histamin ise daha çok santral hava yollarında etkili olmaktadır.

Ani hipersensitivite olaylarında bronkokonstriksiyon ile beraber mukus artışının da birlikte oluşu LT'lerin bu etkide de rolü olabileceğini düşündürmüş ve bu konuda yapılan çalışmalarda histaminden daha güçlü olarak mukus artışına yol açtığı gösterilmiştir (11). Allerjik rinitli hastaların burun sekres-

yonunda ve akut astımlı hastaların plazmalarında LT'lere rastlanmıştır. Bisgaard ve ark. (12) LTD<sub>4</sub>'ün topikal olarak uygulanması ile burun mukozası kan akımının ve burun hava direncinin doza bağımlı olarak arttığını, ancak histaminle görülen kaşıntı ve burun sekresyonunda artış olmadığını göstermişlerdir. Bu bulgular LT'lerin allerjik rinitteki rolünü ortaya koymaktadır.

LT'lerin pultnoner ödem oluşmasında katkısı olabileceği deneysel olarak oluşturulan akut akciğer zedelenmesinde mikrovasküler permeabilitede değişiklik yapmasının gözlenmesiyle ortaya konmuştur (13). Ancak bu etki, eksojen LT'lerle oluşturulduğu halde, endojen LT'lerin bu olaydaki katkılarını açık olarak belli değildir.

Sülfidopeptid LT'ler deneysel olarak intratrakeal verildiğinde LT reseptör blokeri ile önlenen, indometazin ile önlenemeyen doza bağımlı olarak trakea mikrovaskülatüründe perméabilité artımı yapmıştır (14). Antijenle karşılaşma sonrası bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında histamin ve PG düzeyi ile birlikte LT düzeyinin de yüksek bulunması, LT salımının hücre aktivasyonu ve inflamatuvar hücre sayısında artma ile ilgili olabileceğini vurgulamaktadır.

Bakteriye! endotoksinlerin bazofillerden histamin, nötrofillerden de LT salınmasına yol açması, bakteriye! enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen astım ataklarında LT'lerin rolü olabileceğini düşündürmüştür (15). Bununla birlikte LT'lerin etkilerinin çok kısa süreli oluşu ve antagonistleri ile olayın tamamen önlenemeyişi, bu maddelerin ancak olay başlatmada rol oynadığını düşündürmektedir.

LT'lerin oluşturdukları etkiler yönünden aralarında farklılıklar olduğu gibi bu etkiler türler arasında da farklıdır. Ancak LT'lerin anestezi almış ve almamış hayvanlarda akciğer fonksiyonlarını aynı derecede azaltmış olmaları bu etkilerin anestezi-klerle ilişkili olmadığını göstermektedir (16).

Vasküler dokunun LT'leri üretebileceği bulgusuna ek olarak damar düz kas hücrelerinde LT'lere özgü reseptörlerin saptanması, bu maddelerin kan akımının düzenlenmesinde ve damar direncinde rol oynadıklarını göstermektedir (17,18),

LT'ler izole kalpte negatif inotrop etki gösterirler ve koroner kan akımını azaltırlar. Yapıları çalışmalarda bu iki etkinin birbirinden bağımsız olduğu görülmüştür (4). Koroner kan akımını azaltmada güç sırası LTC<sub>1</sub> > LTD<sub>1</sub> > LTE<sub>1</sub> şeklindedir (19).

LT'lerin koroner kan akımını azaltıcı etkisinin PG sahnımı ile ilgili olduğu düşünülse de siklooksijenaz inhibitörlerinin bu etkiyi değiştirmedeği, oysa LT reseptör antagonisti FPL 55712 tarafından önlendiği

görülmüştür (20). Koroner kan akımı üzerine olan bu olumsuz etkinin LT reseptörleri ve Ca<sup>2+</sup> aracılığı ile olduğu bilinmektedir. Myokard iskemisinde, hasarlı bölgede biriken lökosit ve trombositler peptidolökotrien ve **TxA2** salınımına yol açarak, koroner damar direncini etkilemektedir. Örneğin, LTC<sub>4</sub> ve **TxA2** köpeklere birlikte verildiğinde, koroner kan akımını azaltmada sinerjistik etki göstermektedir (21). LT'lerin tromboksan salınımına neden olmaları ve aritmojenik özellikleri nedeniyle lipoksijenaz inhibisyonunun kardiyoprotektif olacağı ileri sürülmektedir (22).

LT'ler kapiler permeabilitesini histaminden 1000 kez daha güçlü olarak artırır ve bu etki vazodilatör PG'ler tarafından güçlendirilmektedir (23).

LT'ler deneysel *in vivo* çalışmalarda lokal ve sistemik verililerine göre kan basıncında farklı etkiler oluşturmuşlardır. LT'ler kan basıncı üzerinde genelde hipotansif etkilidirler. Sistemik olarak uygulanan LTC<sub>4</sub> ve LTD<sub>4</sub> başlangıçta akut bir hipertansiyon ve bunu izleyen uzun süreli bir hipotansiyon oluşturur (24,25). Başlangıçta görülen hipertansif faz total periferik damar direncinin artmasına bağlıdır (24). Hipotansif etkiden ise koroner vazokonstriksiyon, kardiyak output'da düşme, myokardın kasılma gücünde azalma ve damar permeabilitesinin artmasından ileri gelen hipovolemi sorumlu tutulmaktadır (24,25).

LTC<sub>4</sub> ve diğer lökotrienler pulmoner kan basıncını artırır (26).

Sulfidopeptid LT'lerin izole damar preparatlarında oluşturduğu kontraktıl etkisi koroner, serebral, uterus, mezenterik, renal, pulmoner arter ve venlerinde gösterilmiştir (27). LT'ler mezenter arter kan akımında doza bağımlı azalma yapar. Bu etki LTD<sub>4</sub>'de en güçlü LTE<sub>4</sub>'de en zayıftır ve indometazin bu etkiyi önlemez. Aksi bulgularda izole köpek renal ve superior mezenterik arter striplerinde LTC<sub>4</sub> ve LTD<sub>4</sub> ile doza bağımlı relaksasyon şeklinde görülmüş ve bu relaksasyon sağlam endotel varlığında ortaya çıkmıştır. Gevşemeye neden olan faktörün endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olabileceği öne sürülmüştür. Bu gevşeme indometazin ile bloke edilmediği halde LT reseptör antagonistleri ile önlenmiştir (28,29).

Topikal verilen LT'lerin mide mukozasında vazokonstriksiyona neden olmaları bu maddelerin gastrik ülser patogeneziyle ilgili olduğunu düşündürür. Diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI)Ta karşılaştırıldığında tolfenamik asidin minör gastrik irritasyon yapması, bu ilacın lipoksijenaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olabilir (30).

**LTB<sub>4</sub>**, eozinofillerden ziyade nötrofiller için güçlü kemotaktik ve kemokinetik ajandır. Lökositlerin migrasyonuna, agregasyonuna ve aderensine neden olur. Nötrofillerin üzerinde **LTB<sub>4</sub>** ile ilgili reseptörlerin bulunduğu ve etkinin bu reseptörler aracılığı ile olduğu bilinmektedir (31). Nötrofiller Ca<sup>2+</sup> iyonoforu ile aktive edildiğinde LTCU'e oranla daha fazla **LTB<sub>4</sub>** üretirken, eosinofiller için bu oran tersinedir (32).

Adult respiratuar sendromda nötrofillerin rolü deneysel olarak oluşturulan akciğer doku hasarı ile incelenmiştir. Burada kesin mekanizma bilinmemekle beraber doku hasarının, nötrofillerin kemotaksis sonucunda damar endoteline yapışması ve lizozomal enzimleri açığa çıkarması ile olduğu düşünülmektedir. **LTB<sub>4</sub>** yalnızca kemotaksisi değil nötrofillerin adezyonunu da artırarak doku hasarını başlatır (3). LT'lerin proinflamatuvar etkileri ile birlikte histamin salınımına da yol açıyor olmaları klinik uygulamada yan etkisi az olan spesifik LT inhibitörlerinin histamin antagonistlerinden daha etkili olabileceğini ortaya koymaktadır (18).

Platelet aktive edici faktör (PAF), lökositlerden **LTB<sub>4</sub>** salınımını stimüle eder. PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub>'nin bu etkiyi doza bağımlı olarak inhibe etmesi nedeniyle PG'ler PAF'ın aracılık ettiği inflamatuvar reaksiyonları kontrol etmede lokal bir faktör olarak görev alabilirler (34).

Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvısında PG ve **LTB<sub>4</sub>** konsantrasyonunun yüksek olması bu maddelerin sinovitiste gözlenen doku harabiyeti ile ilgili olabileceğini düşündürür (35).

NSAI'ların PG sentezini inhibe edici etkisi 1971'lerden itibaren bilinmektedir (36). Bu grup ilaçlar, siklooksijenaz yolunu bloke ederken arakidonik asidin lipoksijenaz ürünlerine dönüşümünü artırmaktadır. Oysa LT'ler kemotaktik etkiye ve glukoz transportunu artırıcı etkiye sahiptir (37). **LTC<sub>4</sub>** makrofajlardan lizozomal bir enzim olan p-Glukuronidaz enziminin salınımını artırır (38). Dolayısıyla inflamasyonu güçlendirirler. NSAI'lerin PG sentezini inhibe etmesi ile inflamasyondaki etkinliği arasında olumlu bir ilişki bulunması, etkinin doza ilişkili olduğunu düşündürmüştür. İndometazin düşük dozlarda lökosit migrasyonunu artırdığı halde yüksek dozlarda azaltmaktadır. Aspirin ve indometazin PGE<sub>2</sub>'nin etkisini ortadan kaldırırken, proinflamatuvar **LTB<sub>4</sub>** sentezini artırmaktadır (39). Buna göre küçük dozlarda NSAITarla PG sentezinin inhibe edilmesiyle lipoksijenaz yolağı aktive edilmiş olur. Yüksek dozda ise her iki enzim de inhibe olacağından lökosit migrasyonu da azalacaktır. Düşük doz indometazin, duyarlı hayvanlarda SRS-A salınımını artırmıştır (9). Diğer yandan duyarlı hastalarda NSAI

alınmasından sonra astım ataklarının provake olması LT'ler ile bronkodilatör etkili prostanoidler arasındaki dengenin değişmesine bağlı olabilir.

Çalışmalar LTİerin karaciğer patogeneğinde de rol oynadığını göstermiştir. Deneysel olarak oluşturulan karaciğer hasarında LT sentez inhibitörleri veya reseptör antagonistlerinin karaciğeri koruduğu gösterilmiştir (40).

Sirotik karaciğerde sulfidopeptid LT'lerin bilier sekresyonunun, metabolik inaktivasyonunun ve uptake'nin yetersiz olması nedeniyle bu mediatörlerin böbrekten atılımı gecikmekte ve böbrekte LT konsantrasyonu artmaktadır. Sirozda ve hepatorenal sendromda idrarla atılan **LTE4** miktarı yüksek bulunmuştur (41).

Endotoksinler LT sentezini uyarırlar. Endotoksin ile oluşturulan fulminan hepatit de LT sentez inhibitörleri ve reseptör antagonistleri yararlı etki oluşturmuştur. Siklooksijenaz inhibitörlerinin ise böyle bir özelliği yoktur. Sülfidopeptid LT'ler safra kanalı çevresinde plazma ekstrasvazasyonuna yol açarak karaciğer ödemi ve kolestazda da rol oynamaktadırlar (40).

Kolitis ülserozalı hastaların kolon dokularında yüksek düzeyde **LTB4** saptanmıştır. 5-lipoksijenaz inhibitörü ve aynı zamanda fenotiazin türevi olan L-651-392 tedavisi kronik kolitiste ülserin iyileşmesini hızlandırmakta ve inflamasyonu azaltmaktadır. Bu madde kolon içine verildiğinde kolonda LTB4 sentezi azalmakta ve kolon harabiyeti düzelmektedir. Kolitis ülserozalı hastalarda prednisolon tedavisi de kolonda **LTB4** salınımını azaltır, ancak güçlü ve selektif LT antagonistlerinin bu konuda daha yararlı olacağı düşünülmektedir (42).

LT'ler PGI2 gibi diğer vazoaaktif maddelerle birlikte sinir sisteminin homeostazında da rol oynamaktadırlar. Serebral arterlerde ve gri cevherde siklooksijenaz ürünlerine ek olarak LTİerde üretilmektedir. LT'lerin serebral dolaşım üzerine etkileri karmaşık olmakla birlikte, hipofiz arteriollerinde ve serebral arterlerde vazokonstriksiyon yaptıkları gösterilmiştir (43).

Subaraknoid kanamalı hastalarda beyin omurilik sıvısında 5-HETE sentezinin arttığı bildirilmiştir. Selektif 5- lipoksijenaz inhibitörü olan AA 861 ile köpekler günlük tedaviden geçirildikten sonra subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazmın anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (44). Vazospazmlı hastaların beyin omurilik sıvısında LTC4 düzeyinin yüksek bulunması, arteriyel spazm ve serebral iskemik hasar ile LT'ler arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

LT'ler yenidoğanın umbilikal kanında da saptanmıştır. Normal doğumda LT düzeyi sezaryan doğum-dakine göre daha yüksek bulunmuştur. LT'ler uterus kontraksiyonlarını stimüle eder ve doğum sırasında kontraksiyonların düzenlenmesinde rol oynarlar (45).

Psöriazis, atopik ekzema, büllöz pemfigus, kontakt dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarında eikozanoidlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (23). LTİer lokal veya intradermal uygulandığında lökositlerin kemotaksisine, damar permeabilitesinde artmaya ve yavaş gelişen duyarlılık reaksiyonuna neden olurlar. LTİer deride vazodilatasyon ile kabarıklık ve kızarıklık reaksiyonu oluştururlar. Atopik dermatitli hastaların deri biyopsilerinde PGE2 ve LTB4 düzeylerinin yüksek bulunmuş olması, bunların atopik dermatitin inflamatuvar sürecinde önemli rol oynayabileceğini gösterir.

Psöriazisli hastalarda lezyonlu bölgelerde **LTB4** düzeyi sağlam bölgelere göre daha yüksek bulunmuş ve benoksapofenle (lipo ve siklooksijenaz inhibitörü) yapılan tedavi iyi sonuçlanmıştır (46).

LTİer diğer otakoid maddelerle de etkileşirler. Örneğin histamin ve serotonin, LTC4'ün kobay pulmoner arterindeki vazokonstriktör etkisini güçlendirir. LTD4 kobayda histaminin bronkokonstriktör etkisini artırır. LTD4 insan trombositlerinde epinefrinin etkisini potansiyalize ederek TXA2 sentezinin artmasına ve sonuçta trombosit agregasyonuna neden olur.

### Lökotrien Antagonistleri

LT'lerin yukarda sözü geçen patolojik olaylarda etkinliği belirlendikten sonra bu bozuklukların tedavisindeki LT antagonistlerinin yarar sağlayacağı düşüncesiyle bu maddelerin etkilerini önlemeye yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. LTİer organlarda bulunan membran reseptörlerinin çoğunun intrasellüler havuzda olduğu ve membranın aktivasyonu ile ortaya çıktıkları ileri sürülmektedir (47,48). LTB4, LTC4 ve LTD4 reseptörleri olmak üzere üç tip LT reseptörü belirtilmiştir.

LTD4 reseptörü aynı zamanda LTE4 ile birlikte uyarıldığında benzer reseptörlerdir ve LTD4/LTE4 olarak isimlendirilirler. LTC4 ve LTB4 reseptörleri ayrı reseptörlerdir (49).

LT reseptör antagonistlerinin geliştirilmesinde amaç, ilacın yalnız belli bir alanda etki göstermesinin sağlanmasıdır. Burada önemli olan ilacın potensi, reseptöre afinitesi intrinsek aktivitesi, reseptör selektivitesi, ortalama etki süresi, biyoyararlanımı ve toksisitesidir. LT reseptörlerini etkileyen 3 tip reseptör antagonisti belirtilmiştir (18).

Birinci jenerasyon, yapısında asetofenon taşıyan FPL 55712 analogu olan bileşiklerdir. Bunlardan FPL 55712 ilk bulunanıdır. Bu madde aynı zamanda fosfodiesteraz enzimini de inhibe etmektedir. Biyoyararlanımı düşük ve yarı ömrü kısa olan bu bileşik **LTD4/LTE4** reseptör antagonistidir ve sülfidopeptid LT'lerin farmakolojik rollerinin saptanmasında yararlı olmuştur. LY 171883, LY 163443, L-649,923, L-648,051, YM-16638 gibi yapısında asetilfenon taşıyan bileşikler FPL 55712'ye benzer güçtedir. Kobayda LT aracılığı ile oluşan bronkokonstriksiyonu önlerler.

İkinci jenerasyondan olan SKF 104353, SKF 102922, SKF S-106203 doğal agonistlerden türeyen antagonistlerin örneğidir. Kobay trakeasında LT ile oluşturulan kotitraksiyonları önler. FPL 55712 serisinden daha güçlüdür. Diğer yandan hayvan modellerinde aktif antagonist olan bileşikler insanda, özellikle astmatik kişilerde agonistik etkinlik de gösterebilmektedir. Örneğin MDL 28,753 kobayda **LTD4** reseptörlerinin güçlü agonisti iken, LTC4 reseptörlerinin agonist etkisini kompetitif olarak antagonez etmektedir (50).

Üçüncü jenerasyondaki bileşiklerin kimyasal yapıları çok farklıdır. ICI 198,615, ICI 204,219, Wy 48,252, ONORS 411 ve L-660, 711 bu grubun örneği olan antagonistlerdir. Bunlardan ICI 204,219'un, **LTD4** ile kobay trakeasında oluşturulan kontraksiyonlara karşı pKa değeri 9.6'dır ve klinik çalışmalarda güçlü bir antagonisttir. Ancak LTC4 kontraksiyonlarını etkilememektedir.

Antagonistlerle ilgili yapılan farmakolojik çalışmalar, LT'lerin rolü olduğu patolojik bozuklukların tedavisinde kullanılmak üzere yeni terapötik ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olmuştur.

**LTD4/LTE4** reseptörleri için çok spesifik olan ilaçlar astımın kronik tedavisinde uygun olan ilaçlar

olarak görülmektedir. LY 171883, LTD4/LTE4 antagonisti olarak gönüllülerde ve astmatiklerde denenmiş ve etkileri kısmen bilinen ajanlardandır. Örneğin faz 1 çalışmalarında **LTD4/LTE4** reseptörlerinin blokajının çok önemli yan etkiler yapmadığı gözlenmiştir. L-649,923 ile yapılan ön klinik çalışmalarda akut karın ağrısı ve sulu diyare gibi yan etkiler görülmüştür. Bu gözlemler insanda sisteinil LT'lerin normal fizyolojik etkilerinin blokajı ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Astımlılarda soğuk hava ve ekzersizin bronkokonstriksiyon oluşturmasında rol oynayan mediatörler açıklıkla belli değildir. İsrail ve ark. (51) yapmış oldukları çalışmalarda soğuk ve ekzersiz sırasında salınan **LTD4** ve LTE4'ün etkisinde çıkan astım ataklarını LY 171,883'nin önlediğini göstermişlerdir. Bu şekilde LY 171,883 gibi bileşikler LT antagonistlerini astım tedavisinde kullanımı için ümit verici olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, çeşitli hastalıkların temelinde meri iatör görevi yapan ve membran fosfolipidlerinden veya arakidonik asid metabolitlerinden kaynaklanan çok güçlü eidojen moleküllerinin rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda bu maddelerin etkilerini antagonez edebilen, toksik olmayan ve selektif etkili potent ilaçların bulunmasına yönelik çalışmalar ağırlık kazanmıştır.

Bu konuda ideal bir ajanın, bu mediatörlerin sentez veya salınımlarını inhibe eden veya etkilerini antagonez eden geniş spektruma sahip maddeler olması gerekmektedir.

SRS-A antagonisti FPL 55712 ile yapılan araştırmalar son yılların çalışma konusunu oluşturduğu gibi, bu ve buna benzeyen antagonist ilaçların yarının etkili ve önemli terapötik ajanları olacağı kuşkusuz görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Harkavy J, Spasm-producing substance in sputum of patients with bronchial asthma. Arch. Inter. Med 1930; 45:641-6.
2. Kellaway CH, Trethcwie ER. Liberation of slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. Quart. J. Exper. Physiol 1940; 30:121-45.
3. Brocklehurst WE. Occurrence of an unidentified substance during anaphylactic shock in cavy hing. J. Physiol (Lond) 1953; 120:16P-17P.
4. Samuelsson B, Dahlen SB, Lingdmrcn JA et al. Leukotrienes and lipoxins. Structure biosynthesis and biological effects. Science 1987; 237:1171-36.
5. Jakschic B, Falkenheim S, Parker CW. Precursor role of arachidonic acid in slow reacting substance release from ral basophilic leukemia cells. Proc. Natl. Acad Sci 1977; 74:4577-81.
6. Shaw RJ, Kromwell O et al. Preferential generation of leukotriene C4 by human eosinophils. Cliit. Exp. Immunol 1984;56:716-22.
7. Malagoid MM, Chiou CY. Pharmacological evaluation of a new Ca anagonist, 8-(N, N-diethylaniiuo) -octly-3,4,5 trimethoxybenzoate hydrochloride (TMB-8):Studies in smooth muscles. Eur. J. Pharmacol 1974; 27:25-33.
8. Holroyde MC, Altounyan REC et al. Bronchoconstriction produced in man by lekotrienes C4 and D4 Lancet 1981; 2:17-18

9. Morris HR, Piper PJ, Taylor GW, Tippins JR. The effect of arachidonate lipoxygenase substrates and inhibitors on SRS-A release in the guinea pig lung. *Br. J. Pharmacol* 1979;66:452p.
10. Lee TU, Walport MJ et al. Slow reacting substance of anaphylaxis antagonist FPL 55712 in chronic asthma. *Lancet* 1981;2:304-5.
11. Marom Z, Slielhamer JH, Bach MK, Mortom DR, Kaliner M. Slow reacting substances LTGt and LTD4 increase the release of mucus from human airways invitro. *Am. Rev. RespirDis* 1982; 126:449-51.
12. Bisgaard H, Olsson P, Bende M, Effect of LTD4 on nasal blood flow, nasal airway resistance and nasal secretion in humans. *Clin Allergy* 1986; 16:289-97.
13. Brigham KL, Mechanisms of lung injury. *Chest Med* 1982; 3:9-24.
14. Woodmard DE, Wichman BM, Gill CA et al. The effect of synthetic LT on trachea microvascular permeability. *Prostaglandins* 1983; 25:131.
15. Suttrop N, Seger W et al. Mechanisms of LT generation in PNL by staphylococcal alpha toxin. *Infection and immunity* 1987;55:104-10.
16. Drazen JM, Austen KF et al. Comparative airway and vascular activities of LTGt and LTD4 in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad Sci* 1980; 77:4354-58.
17. Marone G, Giordano A et al. Cardiovascular and metabolic effects of peptide leukotrienes in man. *Ann NY. Acad Sci* 1988;524:3212-33.
18. Snyder DW, Fleisch JH. Leukotriene receptor antagonists as potential therapeutic agents. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol* 1989; 39: 123-45.
19. Lletts EG and Piper PJ. The action of leukotriene Gt and D4 on guinea-pig isolated hearts. *Br. J. Pharmacol* 1982; 76:169-76.
20. Boyd LM, Ezra D et al. Effects of FPL 55712 or indomethacin on leukotriene induced coronary constriction in the intact pig heart. *Eur. J. Pharmac* 1983; 89:307.
21. Nichols WW, Mehla JL and Thompson L. Synergistic effect of LTGt and TxA2 on coronary flow and myocardial function. *Am. J. Physiol* 1988; 255: H1153-H1159.
22. Jolly SR and Lucchesi Br, Effect of BW-755 C in a occlusion-reperfusion model of ischemic myocardial injury. *Am. Heart J* 1983; 106:8-13.
23. Archer CB, Page CP, Juldin L, Morley J and Mc Donald DM. Delayed onset synergism between LTB4 and PGE2 in human skin. *Prostaglandins* 1987; 33:799-807.
24. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Lewis RA, Braunwald E, Corey EJ and Austen KF. Systemic hemodynamic effect of leukotrienes C4 and D4 in the rat. *Am. J. Physiol* 1983; 244:H628-H633.
25. Smedegaard G, Hedqvist P, Dahlen SE, Revenas B, Hammarstrom S and Samuelsson. B. Leukotriene D4 affects pulmonary and cardiovascular dynamics in monkey. *Nature* 1982; 295:327-29.
26. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji 1990; Cilt3,s.2917.
27. Feurstein G, Hellenbeck JM. Leukotrienes in health and disease. *FASEB J* 1987;1:186-92.
28. Chapnick BM. Divergent influences of LTGt, D4 and E4 on mesenteric and renal blood flow. *Am. J. Physiol* 1984; 246:11518.
29. Pawloski JR and Chapnick BM. Release of EDRF from canine renal artery by leukotriene D4 1990; 258(5 Pt 2): H 1449-56.
30. Axelsson CK, Christiansen LV, Johansen AA and Poulsen PE. Comparative effects of tolphenamic acid and acetylsalicylic acid on human gastric mucosa. *Scand J. Rheumatol* 1977; 6:23-7.
31. Ford Hutchinson AW, Bray MA, Doig MW et al. Leukotriene Bt, a potent chemocinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leucocytes. *Nature* 1980; 286:264-5.
32. Shaw RJ, Kromwell O, and Kay AB. Preferential generation of leukotriene C4 by human eosinophils. *Clin Exp. Immunol* 1984; 56:716-22.
33. Sprague RS, Stepenson AH et al. Proposed role for LT in the pathophysiology of multiple systems organ failure. *Clinical. Car. Clinico* 1989; 5-2:315-29.
34. Ney P and Schror K. E type PGs but not iloprost inhibit platelet activating factor-induced generation of LTB4 by human polymorphonuclear leucocytes *Br. J. Pharmacol* 1989;96:186-92.
35. Rejholec V, Vapaatlo H et al. Tolphenamic acid in ankylosing spondylarthritis: a double-blind comparison to indomethacin. *Scand J. Rheumatol. Suppl* 1980; 36:3-7.
36. Walker JR, Smith MJH, Ford Hutchinson AW. Antiinflammatory drugs PG and leucocyte migration. *Agents and Actions* 1976; 6:602-6.
37. Mass Da, O'Flaherty JT et al. Role of arachidonic acid in stimulation of hexose transport by human polymorphonuclear leucocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci* 1980; 77:5125-29.
38. Schenkelaars EJ and Bonto IL. Cyclooxygenase inhibitors promote the leukotriene C4 induced release of beta-glucuronidase from rat peritoneal macrophages: PGE2 suppresses. *int. J. Immuno-pharmacol* 1986; 8:305-11.
39. Elliot GR, Lauwen APM and Bonta IL. PGE, inhibits and indomethacin and aspirin enhance A 23187- stimulated LTB4 synthesis by rat peritoneal macrophages. *Br. J. Pharmacol* 1989; 96:265-70.

40. Keppler D, Huber M, and Baumert T. Leukotrienes as mediators in diseases of the liver. *Seminars in liver disease* 1988; 8(4):357-66.
41. Huber M, Kastner S, Schölmerich J, Keppler D. Enhanced urinary excretion of cysteinyl leukotrienes in patients with hepatorenal syndrome. *J. Hepatol* 1987; 5:534.
42. Zipser RD, Mast CC et al. In vivo production of LTB<sub>4</sub> and LTC<sub>4</sub> in rabbit colitis. Relationship to inflammation. *Gastroenterology* 1987; 92:33-9.
43. Tagari P, Du Boulay GH, Aitken V, Boulin DJ. LTD<sub>4</sub> and cerebral vasculature in vivo and in vitro. *Prostaglandins Eucotrienes. Med* 1983; 11:281-97.
44. Yokota M, Tani E, Maeda Y. Biosynthesis of leukotrienes in canine cerebral vasospasm. *Stroke* 1989; 20:527-33.
45. Pasetto N, Hiccione E, et al. LTs in human umbilical plasma at birth. *Br. J. Obstet. Gynecol* 1989; 96:88-91.
46. Allen BR, Littlewood SM. Benaxoprophen: effect on cutaneous lesions in psoriasis. *Br. Med. J.* 1982; 285:1241.
47. Lewis RA and Austen KF. The biologically active leukotrienes Biosynthesis, Metabolism, Receptors, Functions, and Pharmacology. *J. Clin. invest.* 1984; 73:889-97.
48. Mong S, Wu HE, Scott MO et al. Molecular heterogeneity of LT receptors: Correlation of smooth muscle contraction and radioligand binding in guinea pig lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1985; 234:316-25.
49. Snyder DW, Krell RD. Pharmacol evidence for a distinct LTG<sub>t</sub> receptors in guinea pig trachea. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1984; 231:616-22.
50. Gieske TH, JS and Raddatz R. MDL 28,753, an agonist of LTD<sub>4</sub> but an antagonist of LTC<sub>4</sub> in longitudinal muscle of guinea pig ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1990; 254(1): 192-7.
51. Israel E, Jiuiper EF et al. A LTD<sub>4</sub> receptor antagonists LY 171883 reduced the bronchoconstriction induced cold air challenge in asthmatics a randomized double-blind placebo controlled trial. *Am. Rev. Respir. Dis* 1988; 137:5-77.