

Allerjik Hastalıklarda Kortikosteroidlerin Moleküler Etki Mekanizmaları

MOLECULAR MECHANISMS OF CORTICOSTEROIDS IN ALLERGIC DISEASES

Reha CENGİZLİER*, Ergun ÇETİNKAYA**

* Doç.Dr. Pediatrik Allerji Uzmanı, Ankara SSK Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Allerji Departmanı,

**Uz.Dr., Pediatrik Endokrinoloji Uzmanı, Ankara SSK Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Endokrin Departmanı, ANKARA

Özet

Astım inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavide anti-inflamatuvar ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Kortikosteroidler en güçlü anti-inflamatuvar ilaçlardır. Astım tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Ancak bu ilaçların yararlı etkileri yanında kaçınılmaz yan etkiler de söz konusudur. Kortikosteroidlerin etki mekanizmaları daha iyi öğrenildikçe, yan etki riski azalmış, istenen etkisi artırılmıştır, yeni ilaç bulma arayışları da sürmektedir. Bu derlemede, kortikosteroidlerin moleküler düzeydeki etkileri ile ilgili güncel bilgiler derlenerek tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kortikosteroidler, İnflamasyon, Moleküler etki mekanizmaları

T Klin Allerji-Astım 2002, 4:135-142

Summary

Bronchial asthma is an inflammatory disease. Corticosteroids are by far the most effective therapy currently available for allergic diseases such as asthma. Although corticosteroids have good anti-inflammatory effects, their side effects are inevitable. As the effect mechanisms of corticosteroids get known better, the risks of side effects have decreased, desirable effects have been increased, hence drug invention researches becomes much more powerful. In this review, recent literature was reviewed and discussed.

Key Words: Corticosteroid, Inflammation, Molecular action of steroids

T Klin J Allergy-Asthma 2002, 4:135-142

Astımda İnflamasyon

Astımda, solunum yollarında eozinofil ve T hücreler artmıştır. Ayrıca düz kas hücresi, epitel ve endotel hücresi gibi yapısal hücreler de çok sayıda mediatörlerin üretiminden sorumludur. İlaç geliştirme çalışmalarında her biri hedef olabilecek 50'den fazla mediatör tanımlanmıştır. Bu ilaçlar tek tek mediatörlere etkili olsa da astıma yeterli etki edemedikleri için yeni ilaç arayışları da sürmektedir.

Sayıları 60'dan fazla olan sitokinler astımdaki inflamasyonda major roller almaktadır. Örneğin IL-1 β ve TNF α inflamatuvar cevabı güçlendirirken IL-4 ve IL-5 gibi diğerleri de astıma spesifik olup allerjik olaya aracılık eder. Kemokinler, dolaşımdaki inflamatuvar hücreleri de bölgeye çeker. İnflamatuvar mediatörler bronkokonstrüksiyona yol açar. Ayrıca plazma eksudasyonu ve ödem,

mukus sekresyonu, vazodilatasyon ve solunum yolu hiperreaktivitesine neden olurlar. Kronik inflamasyona bağlı olarak düz kas hipertrofi ve hiperplazisi, fibrozis, anjiogenezis ve mukus bez hipertrofisi gibi yapısal değişiklikler de ortaya çıkar. Bu değişikliklerin bazıları reversibl olup semptomlar belirmeden önce gelişmiş olabilir (1).

Allerjik hastalıkların tedavisinde en etkili ilaçlar glukokortikoidlerdir. Bu ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Fonksiyonel olarak solunum yolu hiperreaktivitesini baskılar, ödemi azaltır, dolaşımdan solunum yoluna inflamatuvar hücre göçünü önlerler ve böylece de solunum yolu inflamatuvar cevabını önlerler (2,3). Yüksek doz inhale kortikosteroidlerin yeniden şekillenmiş solunum yolunu normale doğru düzelttiğine dair yayınlar da mevcuttur (4).

Şekil 1. Kortikosteroidlerin etki mekanizması.

Moleküler mekanizmalar

Glukokortikoid reseptörleri, esas olarak solunum yolu epitel ve endoteline lokalizedir (5). IL-1 β , TNF α ve GM-CSF gibi sitokinler, astım inflamasyonunda büyük rol oynarlar (6). Sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler aktivatör protein1 (AP-1), nükleer faktör - κ B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerini uyararak çeşitli hücrel etkileri oluştururlar (7). Son zamanlarda AP-1 ve NF- κ B'nın c-AMP cevaplı element bağlayan protein "CREB-binding protein" (CBP) gibi büyük koaktivatör moleküller aracılığı ile RNA polimeraz enzimi aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (8).

Glukokortikoid reseptörleri

Kortikosteroidler, hedef hücre sitoplazmasındaki glukokortikoid reseptörlerinin (GR) C- terminaline bağlanır. N-terminali ise gen transkripsiyonundan sorumludur. İnaktif GR, "ısı şok proteinle-

ri" (hsp) denen bazı proteinlere bağlı olarak sitoplazmada bulunur; bu bağlanma nükleusa geçişi önler. Kortikosteroidler GR ile bağlanınca bu proteine bağlı reseptörde değişiklik olur; GR'ye nükleusa gidiş sinyalleri ulaşır, aktive olan GR-Kortikosteroid kompleksi nükleusa giderek DNA'ya bağlanır. İki GR-Kortikosteroid kompleksi "dimer" oluşturacak şekilde DNA'ya bağlanınca transkripsiyon başlar. GR'nin bir varyantı olan GR- β , kortikosteroidlerle bağlanamaz ama DNA ile bağlanır. Böylece teorik olarak kortikosteroidlerin etkisini engeller (Şekil 1) (9,10).

Artmış gen transkripsiyonu

Kortikosteroidler, hücredeki GR'yi aktive ederek direkt veya indirekt olarak istenen genlerin transkripsiyonunu sağlar. Her bir hücre içinde kortikosteroidler tarafından direkt etkilenen gen sayısının 10 –100 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak pek çok gen de diğer transkripsiyon

faktörlerinin etkisi altında düzenlenir. GR dimerleri, DNA'ya belli bir bölgeden bağlanır. Bu bölge; "glucocorticoid response elements (GRE)= kortikosteroid cevap kısmı"dır. Bu etkileşim ile transkripsiyon hızı düzenlenir. Genin aktive veya inhibe olması sağlanır. Aktive GR ile GRE'nin etkileşimi genellikle transkripsiyonu ve bu da protein sentezini artırır. GR ile CBP etkileşir, transkripsiyonu artırır. Bu yolla bir seri protein üretilir; bu proteinler RNA polimeraz II'yi aktive eder, "messenger RNA"(mRNA) oluşur ve protein sentezi oluşur. Aktif GR'nin CBP'ye bağlanması, kromozom yapısındaki merkez histonlarda asetilasyonu artırır, bu da RNA polimeraz II'nin akti-vasyonunda önemlidir.

Azalmış gen transkripsiyonu

İnflamasyonun kontrolünde kortikosteroidlerin en önemli etkisi inflamatuvar protein sentezinin inhibisyonudur. Bu olayın GR ve negatif GRE'ler arası ilişki ile transkripsiyonu azaltarak düzenlendiğine inanılmaktadır. Ancak allerjik hastalıkların tedavisinde kortikosteroidlerle baskılanan inflamatuvar genlerde negatif GRE'ler çok nadir gösterilebilmiştir. Bu nedenle de esas etki yolu bu değildir (9).

Transkripsiyon faktörleri ile etkileşim

Aktive GR'ler, diğer çeşitli aktive transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. Bu etkileşim, kortikosteroid cevabının önemli bir belirleyicisidir. Kortikosteroidler bu etkileşimlerle diğer inflamatuvar genlerin üretimini durdurur. Astımda aktive olan pek çok inflamatuvar gende GRE gösterilememiştir. Kortikosteroidlerin, bu inflamatuvar proteinlerin üretimini diğer transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek oluşturduğuna dair bilgiler mevcuttur. Bu inhibe edilen faktörler, sitokinler, inflamatuvar enzimler, adezyon molekülleri, ve inflamatuvar reseptörlerdir. Bu inflamatuvar transkripsiyon faktörleri içinde AP-1 ve NF-κB de bulunmaktadır. Bunlar, astımlı solunum yolundaki bazı inflamatuvar genleri aktive ederler. Ancak astımlı hastaların solunum yolu inflamasyonunu baskılayan yüksek doz inhale kortikosteroidlerle tedavisi, DNA'ya bağlanan NF-κB miktarının azalması ile ilişkili değildir. Buna göre, kortikoste-

roidler etkisi, proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanması üzerindedir. Çalışmalar kortikosteroidlerin kromatin yapısı ve histon asetilasyonuna etkisi üzerine yoğunlaşmaktadır (11,12).

Kromatin yapısı üzerine etkileri

STAT'lar, AP-1 ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörleri, CBP ve p300 gibi koaktivatör moleküllere bağlanır. Bunlar, intrensek histon asetil transferaz (HAT) aktivitesine sahiptir. Bu bağlanma ile histon rezidülerinin asetilasyonu (-Ac) olur. Transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasına yol açar ve gen transkripsiyonu artar; inflamasyon artar. Kortikosteroidler, GR'ye bağlanarak bunu aktive eder, bu da CBP'ye bağlanır. Bu olay, histonun deasetilasyonu ile sonuçlanır, histon etrafında DNA sarılır, gen represyonuna neden olacak transkripsiyon faktörünün bağlanmasını önler. Bu olay da inflamasyonu önler (Şekil 2) (9).

Allerjik İnflamasyonun Kontrolünde Hedef Genler

Kortikosteroidler, inflamasyonu pek çok düzeyde inhibe eder. Anti-inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu artırır, inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu azaltır. Bu genler Tablo 1'de görülmektedir (9).

Anti-inflamatuvar proteinler

Kortikosteroidler, anti inflamatuvar protein sentezini artırarak inflamasyonu baskılar. Örneğin, çeşitli hücrelerde lipokortin-1 sentezini artırır. Bu da fosfolipaz A2'yi inhibe eder; lipid mediatörlerin üretimi inhibe olur. Rekombinan lipokortin-1'in akut anti-inflamatuvar etkisi vardır. Ancak astımın inhale kortikosteroid tedavisinde lipokortin-1 düzeyi artmaz. Kortikosteroidler, başka güçlü anti-inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu da artırır. Örneğin interlökin 1 (IL-1) reseptör antagonisti, IL-1'in reseptörüne bağlanmasını önler. Bunlar; nötral endopeptidaz (kinin gibi bronkoaktif peptidleri yıkar), SLPI (triptaz gibi proteazları inhibe eder), CC-10 (immünomodülatuar bir proteindir), IL-10 (anti-inflamatuvar sitokin) gibi proteinlerdir. Astımlılarda makrofajlardan IL-10 ekspresyonu azalmıştır. Bu da çeşitli inflamatuvar

Şekil 2. Kortikosteroidlerin kromatin yapısı üzerine etkileri.

genlerin ekspresyonunu artırır. Kortikosteroidler ise IL-10'u artırarak bu defekti düzeltir (9).

Beta2-adrenoreseptörler

Kortikosteroidler, GRE'lerin ve β 2-reseptörlerin transkripsiyonunu artırarak β 2-adrenoreseptörlerin ekspresyonunu artırır. İn-vitro deneylerde, β 2-reseptör gen transkripsiyonunu iki katına çıkararak bu artışı sağlar. Aynı durum topikal kortikosteroidlerin kullanımı ile nazal mukozada da görülür. Bu bulgu astıma da uygulanabilir; uzun süreli β -agonist kullanımına bağlı β -reseptör "downregülasyonunu" önleyebilir. Farelerde bu olay deneysel olarak gösterilmiştir (13).

Sitokinler

Sitokinler, kronik inflamasyonda önemli rol oynar. Kortikosteroidler ise sitokin sentezi üzerine inhibitör etki ile inflamasyon kontrolünde önemli rol oynar. Allerjide önemli olan pek çok sitokin ve kemokinin transkripsiyonunu önler (Tablo 1). Bu

Tablo 1. Kortikosteroidlerin gen transkripsiyonu üzerine etkileri

Artmış transkripsiyon

- Lipokortin-1 (fosfolipaz A2 inhibitör)
- B2-Adrenoreseptör
- Sekretuar lökoproteaz inhibitörü
- Klara hücre proteini (CC10, fosfolipaz A2 inhibitör)
- IL-1 reseptör antagonisti
- IL-1R2 (decoy reseptör)
- I κ B- α (NF- κ B inhibitörü)

Azalmış transkripsiyon

- Sitokinler (IL-1, IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,IL-6,IL-9,IL-11, IL-12,IL-13,IL-16,IL-17,IL-18, TNF- α , GM-CSF, SCF)
- Kemokinler (IL-8, RANTES, MIP-1 α , MCP-1, MCP-3,MCP-4, eotaxin)
- Uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS)
- Uyarılabilir siklooksijenaz (COX-2)
- Sitoplazmik fosfolipaz A2 (cPLA2)
- Endotelin-1
- NK-1 reseptörleri, NK-2 reseptörleri
- Adezyon molekülleri (ICAM-1, E-selektin)

inhibitör etki, kısmen bu sitokinlerin genlerini indükleyen AP-1 ve NF-κB gibi sitokin genlerinin transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek yapar. Örneğin, eosinofil hücrelerin dolaşımdan solunum yoluna çekilmesinde rol oynayan eotaksin, NF-κB tarafından düzenlenir. Bunun epitel hücrelerdeki ekspresyonu ise kortikosteroidler tarafından inhibe edilir. Astımda inflamatuvar gen regülasyonunda AP-1 ve NF-κB'ye ilave pek çok transkripsiyon faktörü rol oynar. T hücrelerinden IL-4 ve IL-5 ekspresyonu allerjik inflamasyonda rol oynar. Kortikosteroidler, NF-AT'nin AP-1 komponentini inhibe ederek IL-5'in etkisini önler.

Kortikosteroidlerin inhibitör etkisine farklı hücrelerde farklı cevaplar olur. Bu fark, hücrelerin içerdiği değişik transkripsiyon faktörlerine bağlıdır. Alveolar makrofaj ve periferik kan monositlerinde Kortikosteroidler tarafından GM-CSF sekresyonunun inhibisyonu, IL-1β veya IL-6 sekresyonunun inhibisyonundan daha fazladır.

İnflamatuvar enzimler

Proinflamatuvar sitokinler, nitrik oksit (NO) sentetaz enzimini indükleyerek NO üretimini artırır. NO, peroksinitrit yaparak astım inflamasyonunu şiddetlendirir, epitel erozyonu ve solunum yolu hiperreaktivitesine yol açar. Bu enzimin indüklenebilir formu (iNOS), Kortikosteroidler tarafından inhibe edilir. Kortikosteroidler, siklooksijenaz-2, sitozolik PLA2 gibi diğer çeşitli enzimler üzerine de inhibitör etki ederek inflamasyonu önler.

İnflamatuvar reseptörler

Taşikinlerin solunum yolu üzerindeki inflamatuvar etkileri, kortikosteroidlerin AP-1 üzerine inhibitör etkisi ile NK1- reseptör geni üzerinden engellenir. Kortikosteroidler, taşikinlerin bronkokonstrüksiyon etkisini düzenleyen NK2-reseptör transkripsiyonunu da inhibe eder. Ayrıca uyarılabilir bradikinin B1-reseptör ve B2-reseptörünü de inhibe eder.

Adezyon molekülleri

Adezyon molekülleri, inflamasyonda anahtar rol oynar. Endotelial hücre üzerindeki pek çok adezyon molekülü, sitokinler tarafından uyarılarak

eksprese olur. Kortikosteroidler, IL-1β ve TNFα gibi sitokinler aracılığı ile indirekt olarak bu moleküllerin ekspresyonunu inhibe eder. Kortikosteroidlerin ayrıca ICAM-1, E-selektin gibi adezyon molekülleri üzerine gen transkripsiyonu düzeyinde direkt inhibisyon etkisi de vardır. Bronş epitel hücresinde ve monositlerde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu da kortikosteroidler tarafından inhibe edilir.

Apoptozis

Kortikosteroidler, eozinofil gibi pek çok inflamatuvar hücrenin yaşam süresini kısaltır. Eozinofil yaşamı, IL-5, GM-CSF gibi bazı sitokinlerin varlığına bağlıdır. Kortikosteroidler, bu sitokinlerin etkisini önleyerek planlanmış hücre ölümü; apoptozise neden olur. Ancak bu yolun kortikosteroidlere duyarlı moleküler yapısı tam tanımlanamamıştır. Kortikosteroidler, nötrofil hücrelerde tersine apoptozisi azaltır, hücre ömrünü uzatır(14). Bu etkisi, nötrofilik inflamasyonun baskın olduğu kronik obstrüktif pulmoner hastalıklarda (COPD) kortikosteroidlerin etkisiz kalmasına neden olur.

Hücre fonksiyonuna etkileri

Kortikosteroidler, astımda rol oynayan çeşitli inflamatuvar hücre ve yapısal hücre üzerine direkt inhibitör etki eder (Şekil 3) (9,10).

Makrofaj

Kortikosteroidler, in vitro alveolar makrofajlardan inflamatuvar mediatör ve sitokinlerin salınımını inhibe eder. İn hale kortikosteroidler, astımlı hastalarda alveolar makrofajlardan kemokin ve proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu azaltır.

Eozinofil

Kortikosteroidler eozinofillerden mediatör salınımını direkt inhibe eder; ancak bazik protein ve reaktif oksijen türlerinin sekresyonu üzerine çok zayıf etki eder. Daha önemlisi, IL-3, IL-5 ve GM-CSF üzerinden eozinofil apoptozisini hızlandırır. Böylece astımlı hastaların uyarı ile alınmış balgamlarında bol miktarda apoptotik eozinofil hücre görülür. Astımda eosinofil apoptozunda gecikme

Şekil 3. Kortikosteroidlerin hücresele etkileri.

vardır. Kortikosteroidler bunu düzeltir. Astımda kortikosteroidlerin en iyi tanımlanan mekanizmalarından biri dolaşan eozinofil sayısını azaltmasıdır. Kemik iliğindeki eozinofil üretimini yansıtır (15).

T hücresi

T helper2 (Th2) hücreler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınımını düzenleyerek astımda önemli bir rol oynar. Kortikosteroidler, T hücre apoptozisini de uyarır.

Mast hücresi

Kortikosteroidler, akciğer mast hücresinden mediatör salınımına direkt etki etmez. Ancak kronik kortikosteroid kullanımı ile mukozal mast hücre sayısı azalır. Bu olay, mast hücrelerinin mukozal yüzeyde ekspresyonu için gereken IL-3 ve "stem-cell" faktörü (SCF) üretimini azaltarak gerçekleşir. Kortikosteroidler, mast hücreden salınan TNF- α ,

IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-8 gibi daha pek çok mediatörün salınımını da inhibe eder (16).

Dendritik hücre

Solunum sistemi epiteli içindeki dendritik hücreler, antijen presentasyonunda kritik rol oynar. Ayrıca antijeni alıp, peptidler şeklinde hazırlar hücre yüzeyindeki MHC molekülleri yolu ile ayırılmamış T hücrelerine sunar. Hayvan deneylerinde sistemik ve inhale kortikosteroidlerin kullanımı ile dendritik hücre sayısı, dolayısı ile de immün cevabın azaldığı gösterilmiştir (9).

Nötrofil

Astımlı hastaların biyopsilerinde yaygın nötrofil infiltrasyonu görülmez. Nötrofiller, kortikosteroidlere de duyarlı değildir. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı ile periferik nötrofil sayısı artar. Bunun nedeni, nötrofil apoptozuna inhibitör etkisidir (14).

Endotel hücresi

Solunum yolundaki GR gen ekspresyonu, en yaygın olarak bronşların endotelinde ve solunum yolu epitelyal hücrelerinde olur. Kortikosteroidler, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu direkt olarak inhibe etmez. Ancak, adezyon molekül ekspresyonu düzenlenmesinde rol oynayan sitokinleri baskılayarak hücre adezyonunu indirekt olarak engeller. Solunum yolunda, inflamatuvar mediatörlerce oluşturulan mikrovasküler sızıntıya inhibitör etkisi vardır. Bu etki, postkapiller venüler epitel hücrelerini direkt etkileyerek olur. Astımlıda, kortikosteroidlerin solunum yolundaki mikrovasküler sızıntıya etkisi direkt ölçülememektedir. Ancak düzenli inhale kortikosteroid tedavisi alan stabil astımlıların bronkoalveolar lavaj sıvısındaki artmış plazma proteini düzeyini azaltır.

Epitel hücresi

Astımlı solunum yolunda, epitel hücreleri pek çok inflamatuvar mediatörün önemli bir kaynağıdır. Proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve inflamatuvar peptidler salgılayarak inflamasyonu artırır. Epitel hücreleri, astım tedavisinde kortikosteroidlerin en önemli hücre hedeflerinden biridir. İn hale kortikosteroidler, epitel hücrelerinden artmış miktarlarda salınan pek çok inflamatuvar mediatörü inhibe eder. Örneğin, iNOS; astımlılarda inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerde açığa çıkışı artmıştır; inhale kortikosteroidlerle azalır. Bunun göstergesi, astımlılarda inhale kortikosteroid sonrası ekshale havadaki NO düzeyi düşmesidir (9).

Mukus sekresyonu

Kortikosteroidler, muhtemelen submukozal hücrelere direkt etki ile solunum yolundaki mukus sekresyonunu inhibe eder. MUC2 ve MUC-5AC gibi musin genlerinin ekspresyonunu da inhibe eder. İlâveten mukus sekresyonunu uyaran inflamatuvar mediatörleri de inhibe ederek dolaylı bir etki gösterir.

Allerjik İnflamasyona Etkileri

Astım, rinit ve atopik dermatitteki inflamasyonun kontrolünde kortikosteroidlerin belirgin bir etkisi vardır. Bu etki, muhtemelen multipl hücrel etkiler yolu ile olur. Astımlı hasta-

lardan yapılan biyopsi ve bronkoalveolar lavaj çalışmaları ile kortikosteroidlerin inflamatuvar hücrelerin sayı ve aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler, inflamatuvar ve yapısal hücrelerden sitokin sentezinin inhibisyonu ve adezyon moleküllerinin baskılanması yolu ile olur. İn hale kortikosteroidlerle 3 aylık bir tedavi sonrası, bozulmuş epitel hücreleri düzenlenir, ve siliyer epitel hücre-goblet hücresi oranı normale döner. 10 yıldan uzun süredir inhale kortikosteroid alan hastalarda halen bazal membran kalınlaşması devam etmektedir. Ancak bu membranın inhale kortikosteroidlerle incelmesine dair bulgular da mevcuttur (4).

Solunum yolu hiperreaktivitesine (AHR) etkisi

Kortikosteroidler, çocuk ve erişkin astımlılarda solunum yolu inflamasyonunu azaltarak AHR'yi azaltır. İn hale kortikosteroidlerle kronik tedavi sonucu histamin, kolinerjik ajanlar ve allerjenlere erken ve geç cevabı azaltır. Ayrıca egzersiz, is , soğuk hava, bradikinin, adozin, ve iritanlara (sülfür dioksit ve metabisülfid gibi) cevabı da azaltır. AHR'nin düzelmesi haftalar alır. Tedavinin birkaç ayında ancak maksimuma ulaşır. Düzelmeye oranı hastadan hastaya değişir. Genellikle tamamen normale dönmez. Bu da inflamasyonun baskılandığını ama yapısal değişikliklerin kortikosteroidlerle normale dönmediğini gösterir. Kortikosteroidler, solunum yolunu spazmojenlere daha duyarlı hale getirmekle kalmaz, spazmojenle karşılaşıldığında oluşan spazm miktarını da azaltır.

Tedaviye Etkileri

İn hale kortikosteroidler, pek çok ülkede çocuk ve erişkinlerde persistan astım tedavisinde ilk tercih ve en etkili ilaçtır . Perennial allerjik rinit ve mevsimsel rinit tedavisinde de sıkça kullanılır.

Disssosiyatif Kortikosteroidler

Tüm inhale kortikosteroid preparatları akciğerlerden emilip sistemik dolaşıma katıldığı için sistemik etkileri de kaçınılmazdır. Etkisinin moleküler mekanizmaları anlaşıldıkça, yeni jenerasyon kortikosteroidler üretilmektedir. Kortikosteroidlerin major anti-inflamasyon etkisi, NF-κB ve AP-

1 gibi transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonudur (transrepressyon). Tersine, kortikosteroidlerin yan etkilerine neden olan endokrin ve metabolik etkileri DNA bağlanması yolu ile olur (transaktivasyon). Bu özellikler; yeni kortikosteroidler üretiminde göz önüne alınarak potansiyel sistemik yan etkilere önlem alınmaya çalışılmaktadır. Bugün astım tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidler olan flutikazon propiyonat ve budesonidin transrepressyon etkileri transaktivasyon etkilerinden daha basıktır. Bunların potent ant-inflamatuvar olarak seçilmesinde rol oynar. Son zamanlarda transaktivasyonu daha az, transrepressyonu daha kuvvetli yeni sınıf kortikosteroidler tanımlanmıştır. Bu disosiye kortikosteroidlerin (ör: RU24858, RU40066), in-vitro belirgin anti-inflamatuvar etkisi vardır. İn-vivo ise anti-inflamatuvar etki ve sistemik yan etki açısından diğer kortikosteroidlerden çok az fark vardır (17). Bu bilgiler, daha geniş güvenlik sınırları olan kortikosteroidlerin, hatta önemli yan etkisi olmayan oral kortikosteroidlerin de geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators and asthma. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 49-84.
2. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868-75.
3. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557-72.
4. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043-51.
5. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:771-82.
6. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 1993; 14:436-41.
7. Barnes PJ, Adcock IM. NF-kappa B: a pivotal role in asthma and a new target for therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 1997 Feb;18(2):46-50.
8. Janknecht R, Hunter T. Transcription. A growing coactivator network. *Nature* 1996; 383: 22-3.
9. Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy* 2001; 56: 928-36.
10. Çelik G, Mısırlıgil Z. Steroid dirençli astım. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17(5):308-17.
11. Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 221-34.
12. Hart L, Lim S, Adcock I, Barnes PJ, Chung KF. Effects of inhaled corticosteroid therapy on expression and DNA-binding activity of nuclear factor κB in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 224-31.
13. Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. β-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 1998; 263:9067-70.
14. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996; 156: 4422-28.
15. Kankaanranta H, Lindsay MA, Giembycz MA, Zhang X, Moilanen E, Barnes PJ. Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 77-83.
16. Williams CM, Galli SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 847-59.
17. Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, et al. Therapeutic benefit of dissociated glucocorticoid and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation activity. *J Immunol* 2001; 166: 1975-82.

Geliş Tarihi: 25.03.2002

Yazışma Adresi: Dr.Reha CENGİZLİER

Ankara SSK Çocuk Hast. Eğitim Hast.
Allerji Departmanı, ANKARA
rcengizlier@yahoo.com