

Çocukluk Çağı Bronşiyal Astmasında İn hale Nedokromil Sodyumun İdrar Leukotiren-E4 Atılım Hızı Üzerine Etkisi

INFLUENCE OF NEDOCROMIL SODIUM ON URINARY LEUKOTRIENE-E4 EXCRETION RATE IN PEDIATRIC ASTHMA

Hasan YÜKSEL*, Afif GOUSSEINOV**, Esen DEMİR***, Işıl ÇOKER****, Remziye TANAC**

* Uz.Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji BD,
** Prof.Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji BD,
*** Doç.Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji BD,
**** Uz.Dr., SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, İZMİR

Özet

Nedokromil sodyum (NKS) bronşiyal astma tedavisinde kullanılan inhale bir ajandır. İnflamatuvar mediyatörlerin (lökotrien vs) salınımını önlediği gösterilmiştir. Lökotrien-E4 (LTE4)'ün idrarda atılım hızı (İ-LTE4) tüm vücuttaki lökotrien üretiminin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çalışmada bronşiyal astmalı çocuklarda NKS'in İ-LTE4 üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmaya dermatofagooid duyarlılığı olan 43 astmalı çocuk alınmıştır. 24 olguya 16 hafta süreyle inhale NKS (12 mg/gün) ve 19 astmalı çocuğa ise aynı sürede plasebo verilmiştir. Bu sürede semptom skorları, ekspiratuvar tepe atım hızları (PEFR), beta-2 agonist gereksinimleri kaydedilmiştir. İ-LTE4 saptanması için idrar örnekleri toplanmıştır. NKS kullanan astmalılarda semptom, PEFR ve beta-2 agonist gereksinim skorlarında anlamlı olarak azalma gözlenmiş, plasebo grubunda ise bu parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. NKS alan grupta çalışma öncesi İ-LTE4 95 ± 30 pmol/mmol-kreatinin iken tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşmüş ve 35 ± 12 pmol/mmol-kreatinin olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Plasebo grubunda ise bu değerler sırasıyla 110 ± 35 ve 95 ± 29 pmol/mmol-kreatinin olarak saptanıp farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak, NKS çocukluk çağı astmasında etkindir ve klinik bulgularla birlikte İ-LTE4'ü anlamlı olarak düşürür. Dolayısı ile bu bulgular çocuklarda anti-inflamatuvar tedavinin monitörize edilmesinde İ-LTE4'nin bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astma, Çocuk, Lökotrien E4, Nedokromil sodyum

T Klin Allerji-Astım 2000, 2:7-13

Summary

Nedocromil-sodium (NES) is an inhaled antiinflammatory drug using in asthma. It is believed to inhibit secretion of inflammatory mediators such as leukotrienes. Urinary leukotriene-E4 excretion rate (U-LTE4) has been suggested as a marker of whole body leukotriene production. The aim of this study was to clarify whether NES has an effect on U-LTE4 excretion in children with bronchial asthma. Thirty-nine allergic, dermatophagoides sensitive children with perennial asthma were studied. NES (12 mg/day) was given to twenty-four asthmatic children, and also 19 matched children who took placebo during 16 weeks. Symptom, peak expiratory flow rate (PEFR) scores and beta-2 agonist consumption rate were recorded and urine samples were taken to measure U-LTE4. The symptom, PEFR scores and drug consumption rate significantly decreased in the active treated group, but no significant change was observed in the placebo group. U-LTE4 of the treated group significantly decreased from 95 ± 30 pmol/mmol-creatinin to 35 ± 12 pmol/mmol-creatinin ($p<0.05$). U-LTE4 of the placebo group was 110 ± 35 and 95 ± 29 pmol/mmol-creatinin respectively and the change was no significant ($p>0.05$). Our results suggest that NES is safe and effective in pediatric asthma and decreases U-LTE4. So, we may conclude that U-LTE4 may be a useful marker for monitoring antiinflammatory therapy regimes in children with asthma.

Key Words: Asthma, Children, Leukotriene-E4, Nedocromil-sodium

T Klin J Allergy-Asthma 2000, 2:7-13

Geliş Tarihi: 01.10.1999

Yazışma Adresi: Dr.Hasan YÜKSEL
244 Sokak No: 10/2 D: 14
35040 Bornova, İZMİR

Sisteinil-lökotrienler (LTC4, LTD4 ve LTE4) 5-lipooksijenaz (5-LO) yolu ile membran kaynaklı araşidonik asitten (AA) sentez edilen eikosanoid grubu inflamatuvar mediyatörlerdir (1). Allerjik in-

flamasyonda önemli rol oynayan mast hücreleri, eosinofil, nötrofil ve makrofaj gibi çeşitli hücrelerden salınırlar (2,3). Lökotrienler hava yolu konstrüksiyonunun potent agonistidir, glandüler sekresyonu artırır, mukosilier aktiviteyi inhibe ederler, vazodilatasyon ve ekstrasvazasyonu başlatabilirler (4,5). Astmalı hastaların plazma ve bronkoalveoler lavaj sıvılarında (BAL) artmış lökotrien düzeyleri bir çok çalışmada gösterilmiştir (2,6). Artmış lökotrien sekresyonunun allerjik inflamasyonun akut ve kronik döneminde patogenezde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (7). Lökotrien metabolizmasında, ilk fazda sentez edilen LTC₄ hızla LTD₄'e ve daha sonra da idrarla atılan LTE₄'e dönüşür (8). İdrar LTE₄ atılım hızı (İ-LTE₄) tüm vücuttaki sentez edilen lökotrien miktarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (8).

Nedokromil sodyum (NKS) erişkin ve çocukluk çağı astma tedavisinde kullanılan, piranokilonon dikarboksilik asid derivesi olan inhale bir nonsteroidal antiinflamatuvar ajandır (9,10). Mast hücre stabilizatörü olmasının yanı sıra birçok inflamatuvar hücre ve hava yolu epitel hücresi üzerine geniş spektrumlu antiinflamatuvar etkisi vardır (11). NKS eosinofil kemotaksisini inhibe eder, mast hücrelerinden sisteinil-lökotrien, prostaglandin salınımını azaltır, alveoler makrofaj aktivasyonu ve nörojenik inflamasyonu inhibe eder (10-13).

Bu çalışmada, NKS'in astmalı çocuklarda, astmaya ait klinik bulgular yanında tüm vücut lökotrien sentezinin bir göstergesi olan İ-LTE₄ üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Çalışmaya yaşları 6-16 yıl arasında değişen (ort: 9.4±2.3 yıl) ve atopik bronşiyal astma tanısıyla izleme başlanan 43 olgu alındı. Çalışmaya alınma kriteri olarak olgularda Uluslararası Astma Tanı ve Tedavi kriterlerine (14) göre hafif yada orta derecede astma tanısı almış olmak, yıl boyu astma semptomlarına ve Dermatofagoid duyarlılığına sahip olmak alındı. Dermatofagoid duyarlılığı standartize dermatofagoid ekstraktları (Stallergene, Paris. FRANCE) ile yapılan pozitif deri prick testi (negatif kontrollerle karşılaştırıldığında 3mm'den fazla kabarıklık olması) ile ortaya konuldu. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisi son sekiz hafta

çinde inhale steroid, kromolin, uzun etkili metilkortikosteroid ya da başka bir antiinflamatuvar ilaç kullanmamışlardı. Çalışma olgularının 29'u tedavi grubu, 19'u ise plasebo kontrol grubu olarak randomize bir şekilde ikiye ayrıldı. Her iki grup yaş ve cins dağılımları açısından homojen idi ve aralarında gösterilmiş istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). İdrar LTE₄ konsantrasyonlarını karşılaştırmak amacı ile yaş ve cins dağılımları çalışma grubu ile benzer özellikte sağlıklı 18 çocuk çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan hastaların tümü öncelikle 2 hafta boyunca izlenip, ekspiratuvar tepe atım hızı (PEFR) değerleri, semptom skorları ve beta-2 agonist ihtiyaçları düzenli olarak günlük izlem kağıdına kaydedildi. Bu sürenin sonunda ilk idrar örnekleri alındıktan sonra, çalışma grubundaki olgulara 12 mg/gün dozunda ve günde üç kez kullanılmak üzere inhale NKS (Tilade İnhaler, FISOONS Co, USA), plasebo grubundaki olgulara ise aynı süre ve sıklıkta aynı ambalaja sahip plasebo başlandı. Hastaların astma semptomları kısa etkili inhale beta-2 agonist (Salbutamol; Ventolin İnhaler, Glaxo-Wellcome Co., UK) ve eğer gerekirse ipratropiyum bromid (Atrovent İnhaler, Behringer-Ingelheim Co, USA) kullanılarak tedavi edildi. İ-LTE₄ düzeyini etkileyebilecek inhale kromolin, inhale ya da sistemik steroid ve diğer benzeri antiinflamatuvar ajanların kullanımı durumunda hastanın çalışmadan çıkarılması planlandı. Hastalar dört hafta aralarla görülerek PEFR, semptom skoru ve beta-2 agonist ihtiyaçları kayıtları alındı. 16 haftanın sonunda ikinci idrar örnekleri alınarak çalışma sonlandırıldı.

Semptom Skoru, PEFR Skoru ve Beta-2 Agonist Gereksinimi

Semptom skorları her gün hastalar tarafından Tablo 2'de gösterilen kriterlere göre değerlendirildi ve günlük izlem kağıdlarına 0 ila 3 arasında skorlanarak kaydedildi. PEFR değerleri sabah ve akşam elde edilip, ((Sabah PEFR-Akşam PEFR)/(Sabah PEFR)x100) formülü ile günlük değişkenlik hesaplandı. Tablo 2'deki kriterlere göre günlük PEFR değişkenliği skorlanarak kaydedildi. Semptom varlığında beta-2 agonist kullanılan günler daha önce yapılan çalışmalarda bildirildiği gibi (15) "tedavi skoru" olarak izlem kağıdı üzerine işaretlendi.

İdrar LTE4 Analizi

İdrar LTE4 atılım hızını (LTE4-İ) ölçmek için çalışma öncesi ve inhale NKS tedavisinin onaltıncı haftası bitiminde elde edilen ve %5'lik metanol ilave edilerek -70 C'de saklanan 24 saatlik idrar örnekleri kullanıldı. İdrar örneklerinden LTE4 ekstraksiyonu ve pürifikasyonu yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC), kantitasyonu ise radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile yapıldı.

LTE4 ekstraksiyonu "solid-faz ekstraksiyon yöntemi" (16) ile, idrar örnekleri Sep-Pak C18 kartuşları (Waters, Milford USA) ve 0.45 micron Millex membran filtreleri (Althiech, USA) kullanılarak yapıldı. Elde edilen her bir örneğe 20 mL HPLC solüsyonu ilave edildi. Elde edilen materyalden asetonitril: metanol: triflor asetik asit: su karışımı kullanılarak, 1 ml/dakika akım hızıyla, 250x4.6 nm'lik analitik kolonlara sahip Waters HPLC System (Waters 626LC, USA) yardımıyla LTE4 separasyon ve pürifikasyonu yapıldı. Bu sistemde, LTE4'ün pürifikasyonunda sentetik standart LTE4 (Sigma, St Louis, USA) tarafından gösterilen retansiyon zamanları kullanıldı.

Elde olan pürifiye LTE4'ün kantitatif değerleri RIA yöntemi ile elde edildi. Bunun için LT(H3)-Scintillation Proximity Assay System (Amersham, Life Science, UK) kullanıldı. Aynı sistemin LTE4 kitindeki üretici tarafından önerilen analiz yöntemini uygulanması sonucunda elde edilen materyalin radyoaktif ölçümü bir beta-scintillation analizör (TRI-CARB, 1600 TR, Packard-Camberra Co., USA) kullanılarak yapıldı. Sonuç pmol/L olarak elde edildi.

Aynı idrar örneklerinden eş zamanlı olarak alkalın pikrat yöntemi ile (Sigma Chemical Co, UK) mmol/L olarak kreatinin değerleri ölçüldü. İ-LTE4 değerleri," kantitatif idrar LTE4 değerinin idrar

kreatinin değerine oranı ile bulundu ve sonuç pmol/mmol-kreatinin olarak verildi

İstatistik

Tüm sonuçlar ortalama \pm SEM olarak verildi. Çalışma süresince haftalık olarak elde edilen semptom skoru, PEFR skoru ve tedavi skorundaki değişiklikler istatistiksel anlamlılık açısından varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Skorlardaki ilk anlamlı düşüş zamanı Newman-Keuls multipl range analizi ile saptandı. İki grup arasındaki İ-LTE4 değerlerinin karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık açısından p değeri 0.05'in altında anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Semptom, PEFR ve Tedavi Skorları

Çalışma süresince hiç bir olgu yan etki, ilaç kullanım hatası yada başka bir nedenle çalışmadan çıkarılmadı. Tedavi ve plasebo gruplarının tedavi öncesi iki süresince elde edilen bazal semptom skorları sırasıyla ortalama 15.3 ± 1.4 /hafta ve 13.3 ± 1.9 /hafta; PEFR skorları sırasıyla 2.5 ± 0.8 /hafta ve 2.4 ± 0.7 /hafta olup her iki grubun değerleri arasında anlamlı bir fark elde edilemedi (Tablo 1) ($p > 0.05$). Her iki grubun bazal tedavi skorları ise sırasıyla 5.3 ± 1.9 /hafta ve 5.7 ± 0.9 /hafta olup, istatistiksel olarak anlamlı fark görmemekte idi ($p > 0.05$) (Tablo 3)

Çalışma sonunda tedavi grubunun semptom skoru 1.8 ± 0.3 /hafta ve PEFR skoru 0.6 ± 0.1 /hafta olarak izlendi ve her ikisindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Newman-Keuls multipl range analizinde semptom skorundaki ilk anlamlı düşüşün 4. haftada, PEFR skorundaki ilk anlamlı düşüşün 7. haftada olduğu saptandı. Aynı za-

Tablo 1. Çalışma gruplarının ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

Olgu Grubu	NKS (n=24)	Plasebo (n=19)	Sağlıklı (n=18)	p*
Cins (Kız/Erkek)	13/11	9/10	10/8	NS
Yaş (Yıl)	6-15 (9.4 \pm 2.3)	7-16 (8.9 \pm 3.1)	7-15 (9.1 \pm 2.5)	NS
Semptom Skoru (/hafta) #				
Bazal PEFR Skoru (/hafta) #	7-19 (15.3 \pm 1.4)	7-21(13.3 \pm 1.9)	–	NS
	2-5 (2.5 \pm 0.8)	2-5 (2.4 \pm 0.7)	–	NS

* p değeri 0.05'in altında anlamlıdır. # p değerleri yalnızca NKS (nedokromil sodyum) ve plasebo gruplarına aittir.

Tablo 2. Semptom ve günlük PEFR değişkenliğinin skorlanması

Bulgu	Skor			
	0	1	2	3
Wheezing (gece)	-	+	++	+++
Öksürük (gece)	-	+	++	+++
Wheezing (gündüz)	-	+	++	+++
Öksürük (gündüz)	-	+	++	+++
Günlük Aktivite	Normal	Hafif*	Orta*	Ağır*
PEFR Değişkenliği	< 20 %	> 20 %	-	-

* Hafif, orta ya da ağır derecede kısıtlı

Tablo 3. Çalışma gruplarının semptom, PEFR ve tedavi skorları

Grup ↓ Hafta →	0	4	8	12	16	p*
SS-NKS #	15.3±1.4	11.5±2.6	5.5±1.3	2.9±0.3	1.8±0.3	<0.05
SS-PLS &	13.3±1.9	13.2±1.5	12.7±0.9	11.2±0.9	12.8±1.8	>0.05
PEFR-NKS #	2.5±0.8	2.4±0.6	1.2±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1	<0.05
PEFR-PLS &	2.4±0.7	2.5±0.9	2.1±0.5	2.3±0.6	1.9±0.2	>0.05
Beta-2-NKS φ	5.3±1.9	2.2±0.2	1.8±0.1	1.5±0.4	0.9±0.2	<0.05
Beta-2-PLS φ	5.7±0.9	5.5±1.3	4.9±0.7	4.9±0.9	4.8±0.5	>0.05

p* değeri 0.05'in altında anlamlıdır (ANOVA). #, & SS, semptom skoru; PEFR, ekspiratuvar tepe atım hızı skoru; NKS, nedokromil sodyum kullanan grup; PLS, plasebo grubu. φ Beta-2., beta-2 agonist gereksinimi (tedavi skoru).

manda tedavi skorunda da anlamlı azalma gözlemlendi (Tablo 3).

Plasebo grubunun çalışma süresince semptom, PEFR ve tedavi skoru ortalamalarında ılımlı bir düşme görülmekle birlikte, tümünde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 3).

İdrar LTE4 Atılım Hızı

Normal değerlerle karşılaştırmak amacıyla alınan sağlıklı kontrol grubunun İ-LTE4 değeri ortalama 27.1±4.3 pmol/mmol-kreatinin olarak bulundu. Tedavi grubunun çalışma öncesi elde edilen İ-LTE4 değeri 95±30 pmol/mmol-kreatinin ve plasebo grubununki ise 110±35 pmol/mmol-kreatinin olup, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmedi (p>0.05). Ancak her iki grubun İ-LTE4 değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi (p<0.05) (Tablo 4). Çalışmanın onaltıncı haftasında elde edilen İ-LTE4 değerleri, NKS alan tedavi grubunda 35±12 pmol/mmol-kreatinin olup, bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük-

Tablo 4. NKS ve plasebo grubunun idrar LTE4 atılım hızları (pmol/mmol-kreatinin)

Grup ↓ Zaman →	Önce	16. Hafta	p*
NKS (n=24)	95±30 ^Φ	35±12 [#]	<0,05
Plasebo (n=19)	110±35 ^Φ	95±29 ^Φ	NS
Sağlıklı Kontrol	27±4 [#]	32±8 [#]	NS

p* değeri 0.05'in altında anlamlıdır. Φ ve # değerleri arasında fark anlamlıdır (p<0.05). NKS; nedokromil sodyum kullanan grup.

lük saptandı (p<0.05) (Tablo 4). Aynı değer plasebo grubunda 95±29 pmol/mmol-kreatinin olarak elde edilip, bazal değere göre anlamlı bir fark elde edilemedi (p>0.05) (Tablo 4). Tedavi öncesi bazal İ-LTE4 değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark yok iken, tedavi sonunda NKS kullanan tedavi grubunun ortalama İ-LTE4 değeri, plasebo alan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.05) (Tablo 4). Çalışma sonundaki NKS

grubunun İ-LTE4 değerleri sağlıklı kontrol grubunun değerlerinden aritmetik olarak yüksek olmakla birlikte, istatistiksel bir anlam ifade etmemekteydi ($p>0.05$). Ancak plasebo grubunun benzer değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tartışma

Bronşiyal astma hava yollarının kronik, eozinofilik ve epitel deskuamasyonu ile giden bir inflamasyonudur (14). Hastalıkta akciğere göçen inflamatuvar hücreler, alveolar makrofajlar ve bronşiyal epitel hücresi bir çok proinflamatuvar mediyatör salgırlarlar (17). Bunlardan sisteinil-lökotrienler (LTC4, D4, E4) astmadaki inflamasyonun hem erken hem de geç fazında rol alan önemli mediyatörlerdir (2). NKS ise astma ve diğer hava yolu hiperreaktivitesi bulunan hastalıklarda kullanılan inhale ve nonsteroidal bir antiinflamatuvardır (18).

Bu çalışmada astmalı çocuklarda inhale NKS'un klinik ve laboratuvar etkinliği çalışılmıştır. Sonuçlarımız onaltı haftalık inhale NKS tedavisinin sonunda olguların semptom skoru, günlük PEFR değişkenliği ve semptom giderici olarak kullanılan beta-2 agonist gereksinimlerinde plasebo kullanan olgulara göre anlamlı olarak azalma saptandığını göstermiştir. Plasebo grubundaki olgularda ise bu parametrelere anlamlı bir değişme gözlenmemiştir.

İnhale NKS'un yukarıda belirtilen klinik etkinliği yanında astma etyopatofizyolojisinde önemi vurgulanan lökotrien metabolizması üzerine olan olası etkisi de çalışılmıştır. Bunun nedeni, atopik hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda İ-LTE4 düzeyinin hastalığın inflamatuvar durumu ile ilgili olarak total vücut sisteinil-lökotrien sentez kapasitesini yansıttığının gösterilmiş olması idi (7,8). Astmalı olgularda artmış lökotrien sentezi vardır ve bunun en büyük kaynağının pulmoner parankimde birikmiş olan inflamatuvar hücreler ve aktive makrofajlar olduğu öne sürülmektedir (2,19). Pulmoner alanda sentez edilen sisteinil-lökotrien havuzunun son ürünü olan LTE4 buradan dolaşıma geçer ve böbrekte filtre olarak idrarla atılır (8). Daha önceki çalışmalarda en anlamlı artışın aspirin duyarlı, egzersizle indüklenen ve nokturnal astmalı olgularda olduğu, özellikle erişkin hastalarda gösterilmiştir (20-22). Bu nedenle astmalı çocuklarda

İ-LTE4'nin yüksek olması kadar, bu artışın nedeni olan astmatik inflamasyonun inhale NKS gibi antienflamatuvar ajanların kullanımı ile baskılanması da olasıdır. Bizim sonuçlarımız da astmalı çocukların İ-LTE4 düzeyinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve onaltı haftalık inhale NKS kullanımı ardından klinik bulgulardaki düzelmeye birlikte plasebo alan çocuklara göre İ-LTE4 düzeyinde anlamlı azalma olduğunu göstermektedir. Plasebo alan olgularda ise klinik bulgularda olduğu gibi, İ-LTE4 düzeyinde de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Astmalı olgularda lökotrien sentezindeki artışın başlıca nedeninin astmalı akciğerde birikmiş olan mast hücreleri, eozinofiller ve aktive olmuş makrofajlar olduğu yukarıda belirtilmiş idi (2). NKS ile yapılan in vitro çalışmalarda, NKS' un mast hücresi, eozinofiller, nötrofiller, alveolar makrofaj ve bronş epitel hücresinden sisteinil-lökotrienlerin, 5-HETE ve serbest oksijen radikal salımını anlamlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (6-8, 19). Bizim sonuçlarımız da in vivo olarak, inhale NKS'un astmatik inflamasyonun temel elemanı olan bu hücrelerde sisteinil-lökotrien sentezini baskıladığını ve bunun sonucu olarak total vücut sisteinil-lökotrien sentez kapasitesini gösteren İ-LTE4'ün düşmesine neden olduğunu düşündürmektedir. Benzer sonuçları daha önce yapılan çalışmalarda Dahlen ve ark. bir lipoksijenaz inhibitörü olan BAYx1005 kullanarak, Reiss ve ark. ise bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast kullanarak elde etmişlerdir (20,23). Bir başka çalışmada Nasser ve ark. ise aspirin-duyarlı astmalı olgularda aspirin desensitizasyonu ile İ-LTE4 düzeyinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (24). Bu üç çalışmada da, astmalı olgularda tedavi amacıyla kullanılan antiinflamatuvar ajanların sisteinil-lökotrien sentezini inhibe ettiği, bunun İ-LTE4'deki azalma ile gösterilebileceği ve İ-LTE4'ün bu hastalarda bir izlem markırı olarak kullanılabilceği vurgulanmaktadır. Bizim bulgularımız da bu çalışmaların sonuçları ile benzer olarak inhale NKS'un klinik etkinliği ile paralel olarak astmalı çocuklarda İ-LTE4'de azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle sonuçlarımız İ-LTE4 düzeyinin klinik takip ve antienflamatuvar tedavi etkinliği için invaziv ve/veya uyum zorunluluğu olmayan bir izlem markırı olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda Yoshida ve ark ise aspirin duyarlı astmalı erişkin hastalarda inhale kromolin sodyum kullanımı ile İ-LTE4'de anlamlı azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir (21). Hayvan modellerinde NKS' un antiinflamatuvar etkisinin kromoline göre daha yüksek ve selektif olduğu gösterilmiştir (25). Bu in vitro araştırmalar ve çalışma düzeni olarak çalışmamızla benzerlik gösteren Yoshida ve ark'nın sonuçları bizim bulgularımızı desteklemektedir. NKS kullanımı ile İ-LTE4'nda anlamlı azalma iki nedene bağlı olabilir. Bunlardan birisi NKS'un sisteinil-lökotrienlerin astmalı akciğerde en önemli sentez kaynağı olan mast hücreler ve eozinofiller başta olmak üzere tüm inflamatuvar hücreler ve alveolar makrofajlarda bu mediyatörlerin sentezini inhibe etmiş ve sonuç ürün olan LTE4 miktarının azalmış olmasıdır. İkinci neden ise NKS'un aynı zamanda astma patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olan hava yolu nörojenik inflamasyonu üzerindeki inhibitör etkisidir (26,27). Nörojenik inflamasyon astmadaki kronik inflamasyonun önemli bir parçasıdır ve hava yoluna özellikle serbest sinir uçlarından nöropetidlerin (nörokinin-A, substans-P, bradikinin...) aşırı salınımı ile karakterlidir (26,27). Bradikinin ve nörokinin-A sisteinil-lökotrien sentez ve salınımını arttırmaları (28). NKS ise serbest sinir uçlarında klor kanallarını bloke ederek nörojenik inflamasyonu inhibe eder (29). Bunun sonucunda sisteinil-lökotrien sentezi ve sonuç olarak total vücut sisteinil-lökotrien sentez kapasitesini yansıtan İ-LTE4 düzeyinin azalmasına neden olabilirler.

Sonuç olarak inhale NKS çocukluk çağı astma tedavisinde klinik bulgular üzerine etkin olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu ajan total vücut sisteinil-lökotrien sentezini ve astmatik inflamasyonun ağırlığını yansıtan idrar LTE4 atılımını azaltmaktadır. Bu sonuçlar bize İ-LTE4'ün çocukluk çağı astmasında antiinflamatuvar tedavinin etkinliğini izlemede bir markır olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Drazen JM, Austen KF. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 985-98.
2. Thien FCK, Walters EH. Eicosanoids and asthma: an update. *Prost Leukot Fat Acid* 1995; 52: 271-88.
3. Shaw RJ, Fitzharris P, Cromwell O, Wardlaw AJ, Kay AB. Allergen induced release of sulphidopeptide-leukotrienes and LTB4 in allergic rhinitis. *Allergy* 1985; 40(81):1-6.
4. Piper PJ, Samhoun MN. Leukotrienes. *Br Med Bull* 1987; 43: 297-311.
5. Piper PJ. Formation and action of leukotrienes. *Physiol Rev* 1984; 64: 744-61.
6. Wenzel SE, Larsen GL, Jonhston K, Voelkel NF, Westcott JY: Elevated levels of leukotriene-C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 112-9.
7. Drazen J. Leukotrienes. In: *Asthma and rhinitis*. Ed(s). Busse WW, Holgate ST. Blackwell-Science Inc. Massachusetts. 1995: 838-50.
8. Taylor GW, Taylor I, Black P, Maltby NH, Turner N, Fuller RW, Dollery CT. Urinary leukotriene-E4 antigen challenge in acute asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 1989; 18: 584-8.
9. Şekerel B, Saraçlar Y, Etikan I, Kalaycı O: Comparison of two different dose regimes of nedocromil sodium with placebo in the management of childhood asthma. *J Invest Allergy Clin Immunol* 1999; 9: 293-8.
10. Bruijnzeel PLB, Warringa RAS, Kok PTM, Hamelink ML, Kreukniet H, Koenderman L. Effect of nedocromil sodium on in vitro induced migration, activation and mediator release from human granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 159-64.
11. Develia JL, Ruiznak C, Abdelaziz MM, Davies RJ. Nedocromil sodium and airway inflammation in vivo and in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 51-7.
12. Napier FE, Shearer MA, Temple DM. Nedocromil sodium inhibits antigen-induced contraction of human lung parenchymal and bronchial strips, and the release of sulphidopeptide-leukotriene and histamine from human lung fragments. *Br J Pharmacol* 1990 Jun; 100(2): 247-50.
13. Bruijnzeel PL, Warringa RA, Kok PT, Hamelink ML, Kreukniet J. Inhibitory effects of nedocromil sodium on the in vitro induced migration and leukotriene formation of human granulocytes. *Drugs*. 1989; 37 Suppl 1: 9-18; discussion 69-77.
14. NHLBI Expert Panel Report-2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. February 1997.
15. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapmen E, Holgate ST. Peak flow based asthma self management a randomised controlled study in general practice. *British Thoracic Society Research Committee. Thorax* 1995; 50: 851-7.
16. Lyne Elv, Spaethe SM. Rapid method for automated on-line extraction and fractionation of plasma leukotrienes and 12-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acids by reversed phase high performance liquid chromatography. *J Chromatograph* 1992; 579: 37-43.
17. Chung KF. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways. *Thorax* 1986; 41: 657-62.
18. Gross KM, Ponte CD. New strategies in the medical management of asthma. *Am Fam Physician* 1998; 58(1):89-100.
19. Radeau T, Godard P, Chavis-C, Michel FB, Descomps B, Damon M: Effect of nedocromil sodium on sulphidopeptide leukotrienes-stimulated human alveolar macrophages in asthma. *Pulm Pharmacol* 1993 Mar; 6(1): 27-31.

20. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, Guerrero D, Hendeles L. Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52(12): 10-1035.
21. Yoshida S, Amayasu H, Sakamoto H, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, Tajima T. Cromolyn sodium prevents bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(2): 171-6.
22. Bellai V, Bonanno A, Cibella F, Cuttitta G, Mirabella A, Profita M, Vignola AM, Bonsignore G. Urinary leukotriene E4 in the assessment of nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(3): 735-41.
23. Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Zatterstrom O, Dahlen SE. Inhibition of allergen-induced airway obstruction and leukotriene generation in atopic asthmatic subjects by the leukotriene biosynthesis inhibitor BAYx1005. *Thorax* 1997; 52(4): 342-7.
24. Nasser Sm, Bell GS, Foster S, Spruce KE, MacMillan R, Williams AJ, Lee TH, Arm JP. Effect of the lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 1994; 49(8): 749-56.
25. Wasserman SI. Immunopharmacologic profile of nedocromil sodium. *Allergy Proc* 1995; 16(2):67-71.
26. Ichinose M, Miura M, Takahashi T. Neurogenic inflammation. *Jap J Thorac Dis* 1993; 31: 172-5.
27. Verleden GM. Neural mechanisms and axon reflexes in asthma. Where are we? *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1247-57.
28. Martin JG. Animal models of bronchial hyperreactivity. *Rev Malad Respir* 1994; 11: 93-9.
29. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels RA. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 771-87.