

Astım ve Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Gülay Dilek¹

Özet

Nefes darlığı, göğüste tıkanıklık, hırıltılı solunum ve öksürük semptomları ile karşımıza çıkan bir kronik enflamatuvar solunum yolu hastalığı olan astım, ilaç ve sağlık hizmetleri gibi doğrudan giderler ile verim kaybından doğan dolaylı giderler de düşünüldüğünde sadece hastaya değil, topluma da mali bir yük getirmektedir. Bu nedenle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi astım tedavisinde süregelen bir meydan okumadır. Radikal bir tedavisi henüz olmasa da astım uygun bir tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Tedavide amaç semptomları kontrol altına almak, solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve atakları önlemektir. Bu amaçla astım tedavisinde kullanılan ilaçlar “rahatlatıcı ilaçlar” ve “kontrol edici ilaçlar” olarak gruplandırılır. Bunlardan ilkinde hızlı etki ederek semptomların giderilmesini sağlayan, gerektiği zaman kullanılan bronkodilatörler yer almaktadır. Diğer grupta ise astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan, düzenli ve uzun süreli kullanılan antiinflamatuvar etkili ilaçlar bulunmaktadır. İnhaler steroidler en etkili kontrol edici ilaçlardır. Ancak bazı hastaların kortikosteroid tedavisine yanıt vermemesi, inhaler ilaçlara uyumdaki zorluklar ve steroidlerin istenmeyen yan etkileri astımın antiinflamatuvar tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla geliştirilen yeni ilaçlar arasında lökotrien reseptör antagonistleri en çok fayda umulan grup olmuştur. Montelukast, zafirlukast ve pranlukast kullanıma sunulan lökotrien reseptör antagonistleridir. Henüz sadece üç ilaç onay almış olsa da yapılan çalışmalar yeni lökotrien reseptör antagonistlerinin yakın gelecekte astım tedavisinde kullanıma girebileceğini göstermektedir.

1. Astım

Astım dünyada yaklaşık her on insandan birinin yaşamını olumsuz etkileyen, çok sayıda inflamatuvar hücre ve mediyatörün rol oynadığı, bronkospazmın eşlik ettiği, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize

1 Dr Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
ORCID: 0000-0001-6562-2554

heterojen bir hastalıktır. Havayollarındaki duyarlılığın artmasına bağlı olarak kişiye özgü klinik tablolarla ataklar halinde seyrederek. Atakların spesifik semptomları ise nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum ve öksürüktür. Henüz radikal bir tedavisi olmayan bu hastalığı uygun bir tedavi ile kontrol altına almak mümkündür ancak kontrol altına alındığında bile daha az sayıda olmakla birlikte atak ve alevlenmeler yaşanmaktadır (Murdoch ve Lloyd, 2010).

Küresel ölçekte astımın insidans ve prevalansını tahmin etmek zor olsa dünya üzerinde yaklaşık olarak 334 milyon astım hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında bu hastalıktan ölüm oranı düşüktür (dünya çapında %1). Ancak artan prevalansı göz önüne alındığında astım hala yılda 250 000 potansiyel olarak önlenemez ölümden sorumludur (Enilari ve Sinha, 2019).

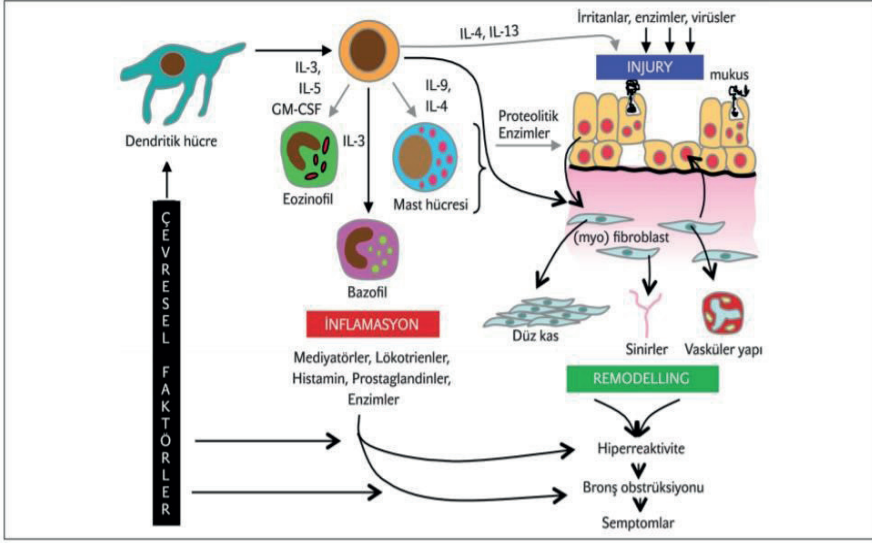
Astımın sosyoekonomik etkileri de hastalığın dünya için yadsınamaz bir problem olduğunu ispatlar niteliktedir. Öncelikle hastane ve ilaç masrafları gibi doğrudan giderler ve işle ilgili kayıplardan doğan dolaylı giderler düşünüldüğünde; astım tedavisi hasta ve devlet bazında da yüksek maliyetli bir hastalıktır. Ülkeden ülkeye farklılıklar göstermekle birlikte hastalığın topluma maliyeti istikrarlı şekilde artmaktadır. Örneğin astımın ABD ekonomisine 2013 yılındaki maliyeti 81.9 milyar dolardır (Yaghoubi vd., 2019). Astım, maliyetinin yanı sıra, hastalara yaşam kalitesinin düşmesi ve fiziksel aktivitenin kısıtlanması gibi külfetler de getirmektedir (Nunes vd., 2017). Önlenemez ve tedavi edilebilir bu hastalıkla daha etkin mücadele etmek için yeni ilaç moleküllerinin sentezi ve uygulama çalışmaları devam etmektedir.

1.1. Astım Patogenezi

Astımın basit bir sınıflandırması pek mümkün değildir. Astım ve inflamasyon arasındaki bağlantı açıktır, ancak daha az net olan heterojenitedir. Astıma neden olan etmenler kesin olarak bilinmemekle birlikte, tetikleyicileri kişiden kişiye değişmektedir. Astım kendisini farklı kişilerde, farklı ortamlarda, farklı klinik görünümde sergileyebilen bir hastalıktır.

En önemli mekanizması hava yolu inflamasyonu olan astımda inflamasyon basamağında makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri, nötrofiller ve dendrik hücreler gibi çok sayıda hücre ile sisteinil lökotrienler, kemokinler, sitokinler (GM-CSF, TNF- α , IL1 β , IL4, IL5, IL13), nitrik oksit, histamin ve prostaglandin D2 gibi mediyatörler yer almaktadır. İnflamasyon başladıktan sonra havayollarında duyarlılıkta artış meydana gelmektedir. Bununla birlikte havayolu daralması, mukozal ödem ve mukus hipersekresyonu da

oluşmaktadır. İnflamasyon sürecinin uzaması ise havayolu epitel hücrelerinde hasar meydana getirmektedir ve buna bağlı olarak “remodelling” adı verilen yeniden yapılanma süreci başlamaktadır. Böylece hava yollarında yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması gibi karakteristik yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (Peebles ve Aronica, 2019; Aşçı vd., 2012).



Şekil 1. İnflamasyon ve hava yolunun yeniden yapılanması

1.2. Astımda Tedavi

Astım tedavisinde ana amaç semptomları kontrol altına alarak normal yaşam kalitesini sağlamak, astım ataklarını önlemek ve ilerleyen dönemde oluşabilecek akciğer fonksiyon kaybının önüne geçmektir. Tedavide kullanılan ilaçlar rahatlatıcı ve kontrol edici ilaçlar olarak iki grupta toplanmaktadır (Yorgancıoğlu, 2000):

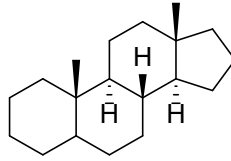
Rahatlatıcı ilaçlar hızlı etki ederek bronkokonstrüksiyonun önüne geçen ve böylece semptomları gideren ilaçlardır; gerektiğinde kullanılır. Kısa etki süreli antikolinerjikler, kısa etkili teofilin, oral beta-adrenerjik agonistler ve inhaler beta-adrenerjik agonistler bu grupta yer almaktadır (Kılınç, 2016, Kayaalp, 2012).

Kontrol edici ilaçlar ise düzenli kullanılır; antiinflamatuvar etkileri nedeniyle astımın kontrol altında tutulmasını sağlar. Böylece akut tedavide kullanılan ilaç gereksinimi de azaltılmış olur. Sistemik veya inhaler kullanılabilen kortikosteroidler, uzun etkili inhaler beta-adrenerjik agonistler,

yavaş salınımlı teofilin ve lökotrien reseptör antagonistleri bu grupta yer alan ilaçlardan bazılarıdır (Kılınç, 2016, Kayaalp, 2012).

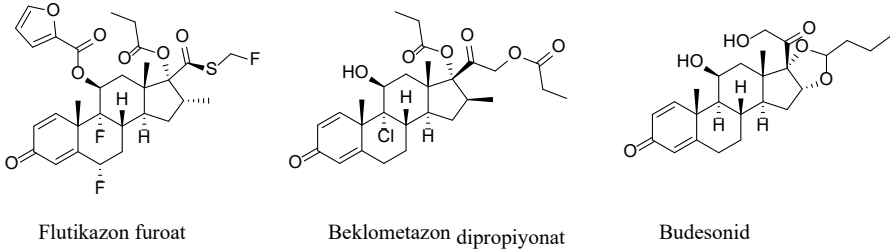
1.2.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler böbrek üstü bezlerinden salgılanan kortizol hormonuna benzer steroid yapıdaki ilaçlardır. Bronşlar dahil birçok dokunun hücre sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak antiinflamatuvar etkilerini gerçekleştirirler. Günümüzde astım tedavisinde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır (Barnes ve Adcock, 2003). Kortikosteroidler 17 karbonlu androstan (Şekil 2) halkasının türevleridir.



Şekil 2. Androstan halkası

Klinikte onay almış sekiz adet inhale kortikosteroid kullanılmaktadır. Bunlar flutikazon furoat, mometazon furoat, flutikazon propiyonat, beklometazon dipropiyonat, siklesonid, budesonid ve triamsinolon asetoniddir (Şekil 3) (Daley-Yates, 2015).



Şekil 3. Klinikte kullanılan kortikosteroidlerden bazılarının moleküler yapıları

Önceleri güçlü etkinlikleri ile tedavinin her basamağında artan dozlarla kullanılan oral formdaki kortikosteroidler, yüksek dozlarda gözlenen ciddi yan etkileri nedeniyle zamanla yerini inhale formlara bırakmıştır. İnhalen kortikosteroidler hastalığın kontrolü, alevlenmelerin azaltılması ve astımlı hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında çok etkilidir. Birçok

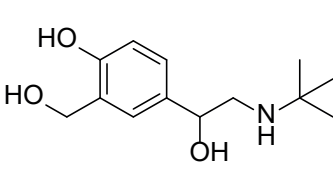
uluslararası tedavi kılavuzunda birinci basamak olarak önerilen astımın temel antiinflamatuvar tedavisidir (Barnes ve Adcock, 1993; Barnes, 2006).

Kortikosteroidlerin, astımın kompleks hava yolu iltihabının hemen hemen her yolağında üstlendiği baskılayıcı rollerle tedavide dayanak noktası olduğu ve hastaneye yatış ile mortalite oranlarında önemli düşüşler sağladığı bir gerçektir. Ancak kortikosteroidlerle oral tedaviden inhale tedaviye geçişin de nedeni olan ve yaygın inhale tedavide dahi devam eden sistemik yan etkiler, bu grup ilaçların kullanımında uzun yıllardır çözümlenemeyen önemli problemlerdir. (Barnes, 1998; Gupta vd., 2004; Marandi vd., 2013). Kortikosteroidlerin yüksek dozda glokom, osteoporoz, katarakt, çocuklarda büyümenin baskılanması gibi ciddi sistemik yan etkiler oluşturmalarının yanı sıra; tedaviye uyum problemleriyle sonuçlanabilecek kandidiyazis, faranjit, refleks öksürük gibi lokal yan etkileri de olabilmektedir (Wong vd., 2000; Roland vd., 2004; Dahl, 2006; Heffler vd., 2018).

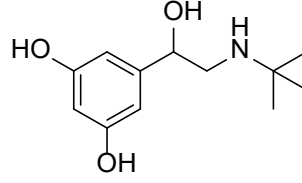
Astımın uzun süreli tedavisinin hafiften ağıra kadar her basamağının merkezinde bulunan kortikosteroidlerin artan dozlarda kullanımının, hastalarda düz bir doz yanıt eğrisi çizmesi ile birlikte ciddi yan etkiler getirdiğinin çalışmalarla ispatlanması (Zhang vd., 2019), odak noktasını inhale kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasına imkan verebilecek ve aynı zamanda sinerjistik etki ile optimum remisyona katkıda bulunabilecek kombine tedavilere çevirmiştir. Inhale kortikosteroid ile uzun etki süreli beta agonist kombinasyonları astım tedavisinin temel yapıtaşlarından birini oluşturmaktadır. Ayrıca kombinasyon şeklinde kullanıma uygun olan lökotrien modifiye edici ilaçlar da gösterdikleri etkinlik ve yüksek güvenilirlik profilleriyle bu doğrultuda uluslararası tedavi protokollerine dahil edilmiştir (Nathan, 1996; Tamm vd., 2012).

1.2.2. Beta-adrenerjik Reseptör Agonistleri

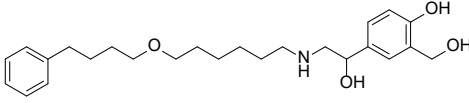
Beta-adrenerjik reseptör agonistleri bronş düz kas membranında bulunan beta-2 reseptörler aracılığıyla bronkodilatasyona neden olan ilaçlardır. Ayrıca bronş mukozasından inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltıcı etkileri de vardır (Kayaalp, 2012). Beta-adrenerjik reseptör agonistleri, kısa etkili beta agonistler (SABA) (Şekil 4) ve uzun etkili beta agonistler (LABA) (Şekil 5) olarak iki gruba ayrılmaktadır. (Bai, 1992).



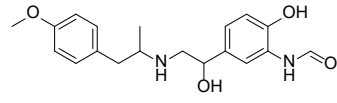
Salbutamol



Terbütalın

Şekil 4. Kısa etkili beta agonistlerden salbutamol ve terbütalın

Salmeterol



Formoterol

Şekil 5. Uzun etkili beta agonistlerden salmeterol ve formoterol

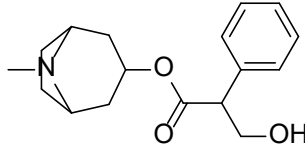
SABA ve LABA gruplarına ait ilaçların oral, parenteral veya inhale kullanımları mevcut olmasına karşın daha yüksek terapötik yarar sebebiyle inhale kullanımı tercih edilmektedir. Bu gruplara ait ilaçların klinik kullanımlarını isimlerinden de anlaşılacağı üzere etki süreleri belirlemektedir. Tedavi amacıyla vücuda alınan beta agonistlerden kısa etkililerin 3-6 saat, uzun etkililerin ise yaklaşık 12 saatlik etki süresine sahiptir. SABA'lar inhaler şekilde akut hava yolu daralması ve alevlenmelerin önlenmesinde birinci basamak olarak kullanılmaktadır. Astımın sürekli kullanılan kontrolör tedavisinin aksine semptomların giderilmesi adına gerektiği zaman kullanılmak için protokollere dahil edilmişlerdir. LABA'lar ise steroid ile kombine kullanılan fakat buna rağmen astım kontrolü zayıf hastalarda başlangıç ek tedavisi olarak önerilen önemli ilaçlardır. (Donohue, 2008).

1.2.3. Antikolinergikler

Antikolinergikler merkezi ve periferik sinir sistemindeki sinapslarda asetilkolin adı verilen nörotransmitterin etkisini bloke eden ilaçlardır. Pek çok hastalıkta kullanılmaktadır.

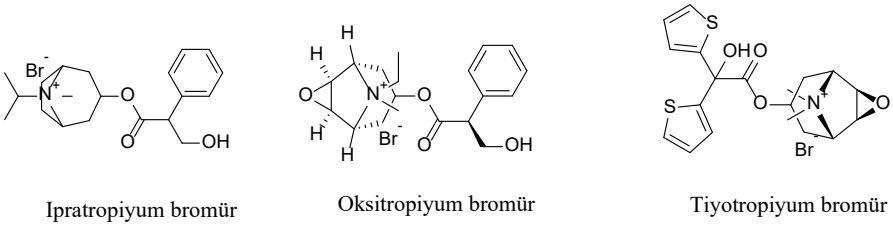
Kolinergik sistemin ana mediyatörü asetil kolinin bronş duvarından salınımını takiben oluşan hava yolu düz kas innervasyonu ve proinflamatuvar maddelerin salınımının aydınlatılması astım patolojisinde bu yolağın aktivitesini gözler önüne sermiştir. Ayrıca bu sistemin mukus sekresyonu ve patolojinin ağırlaşmasından sorumlu hava yolunun yeniden şekillenmesi üzerinde etkili olduğuna dair bulgular da mevcuttur. Asetilkolinin astımdaki

bu rolünden sorumlu hava yolu düz kas hücrelerindeki muskarinik reseptörler, bu grubu oluşturan antikolinergik ajanların yarışmalı inhibisyonu ile bloke edilmekte, potansiyel parasempatik etkiler bu şekilde engellenmektedir. Bitkilerde alkaloid olarak bulunan tersiyer amonyum bileşiği atropin doğal bir antikolinergik ajandır (Şekil 6), yıllarca bronkodilatör olarak kullanılmıştır. İnhaler kullanımdaki sistemik emilim ve yaygın yan etkiler, 1970'lerden sonra bu grupta daha az sistemik dolaşıma geçen ve dolayısıyla daha az yan etki profiline sahip kuarterner amonyum bileşiklerinin keşfini sağlamıştır (D'Amato vd., 2017).



Şekil 6. Atropinin yapısı

Atropin gibi nonspesifik muskarin reseptör antagonistleri olan ve kısa etki sürelerine sahip ipratropiyum bromür ve oksitropiyum bromür (Şekil 7), atropinden farklı olarak düşük lipit çözünürlüğüne sahiptir; kan beyin bariyerini geçemezler. Tiyotropiyum bromür (Şekil 7) ise astım tedavisinde onay alan uzun etki süreli antimuskarinik ajandır. İpratropiyum bromüre göre altı ila yirmi kat daha yüksek reseptör seçiciliği bulunan bu bileşiğin etki süresi 24 saatten fazladır. Atropinin sıklıkla neden olduğu ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, taşikardi gibi antikolinergik yan etkileri, sentetik analoglarında nadiren gözlenmektedir (Beakes, 1997).



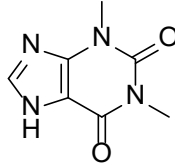
Şekil 7. Antikolinergikler

Kısa etki süreli antimuskarinik ilaçlar, genelde akut astım ataklarında rahatlatıcı olarak kullanılmaktadır. Beta adrenerjik agonist ilaçlara kıyasla daha az etkili oldukları yönündeki kanıtlar, kronik astımın rutin tedavisinde

kombinasyon alternatifleri olarak kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Ancak inhale kortikosteroidler ve kombinasyonlarıyla kontrol edilemeyen şiddetli astımın tedavisinde, uzun etki süreli antimuskarinik ajanların etkinliği kanıtlanmıştır (Novelli vd., 2012).

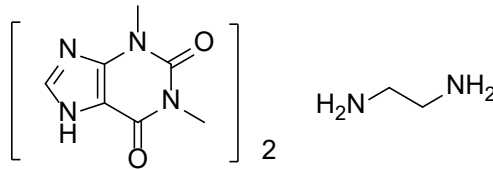
1.2.4. Teofilin

Teofilin, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkinlik gösteren, bu nedenle astım tedavisinde kullanılan, ksantin türevi bir bronkodilatördür (Şekil 8).



Şekil 8. Teofilin

Bronkodilatör aktivitenin sağlanması amacıyla kullanımı sırasında yüksek dozlardaki advers etkileri nedeniyle teofilinin kullanımı başlarda kısıtlansa da, daha sonra ortaya konan nispeten düşük dozlardaki antiinflamatuvar etkinliği, kontrolör tedavide yer almasına olanak sağlamıştır. Teofilin, çevresel kaynaklı immün sistem mediyatörlerinin salınımını baskılayıcı bir etkinliğe sahiptir. Non-spesifik fosfodiesteraz enzim inhibitörü ve adenosin reseptör antagonistidir. Astım tedavisinde genellikle yavaş salımlı oral veya intravenöz formları kullanılan teofilinin, çözünürlüğü yüksek etilendiamin tuzu olan aminofilin (Şekil 9) gibi formları da bulunmaktadır (Weinberger ve Hendeles, 1996).



Şekil 9. Aminofilin

Bronkodilatör ve antiinflamatuvar olarak teofilinin astımda klinik yarar sağlamaktadır. Maliyeti ucuz, ulaşılabilirliği de kolaydır. Ancak terapötik indeksinin dar olması ve ilaç etkileşimi nedeniyle tedavi sırasında hastaların plazma konsantrasyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Artan

dozlarda ortaya çıkan gastrointestinal ve kardiyak yan etkiler de ilacın kullanımını kısıtlamaktadır; ancak çoklu ilaç gerektiren astım hastalarında, tedavinin temelini oluşturan ilaçlarla birlikte kontrollü dozlarda teofilin hala kullanılmaktadır (Barnes ve Pauwels, 1994).

1.2.5. Omalizumab (Monoklonal anti-IgE)

İmmüoglobülin E (IgE), yalnızca memelilerde bulunan bir antikör türüdür. Plazma hücreleri tarafından sentezlenir. IgE alerjik astım, sinüzit türlerinin çoğu, alerjik rinit, gıda alerjileri, kronik ürtiker ve atopik dermatitin spesifik türleri gibi çeşitli alerjik hastalıklarda ortaya çıkan tip I aşırı duyarlılıkta önemli bir role sahiptir. IgE ayrıca alerjenlere verilen yanıtlarda da önemli bir rol oynar.

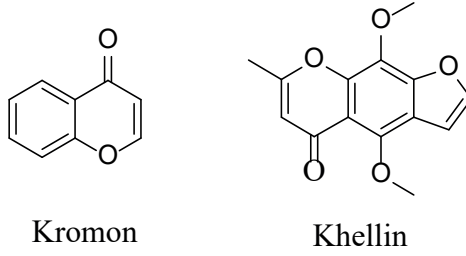
Genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerin solunum yolu ile alerjene maruziyeti, savunma sistemi hücrelerinde alerjene özgü IgE üretimi ile başlayan bir immünojenik yanıt ortaya çıkarmaktadır. Serbest IgE moleküllerinin mast ve bazofil hücrelerindeki yüzey reseptörlerine (FcεRI) bağlanması, astım gibi alerjik hastalıkların patolojik ve semptomal sonuçlarını meydana getiren mediyatörler ve sitokinlerin salınımını indüklemektedir. Alerjik yolağın ilk tetikleyicisi olan IgE'nin yüzey reseptörlerine bağlanmasını engellemek ve ortaya çıkan reaksiyonun önüne bu şekilde geçmek amacıyla bazı monoklonal anti-IgE antikörleri üretilmiştir (Kopp, 2011).

Serum IgE'nin aracılık ettiği alerjik yanıtı baskılamak amacıyla üretilen anti-IgE'lerin alerjik rinit ve alerjik astımı olan hastaların tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesiyle, kullanımları ve denemeleri hız kazanmıştır. Bu amaçlarla geliştirilen antikörler, gerek alerjen kaynaklı histamin salınımını gerekse de serbest IgE miktarını önemli derecede baskılamıştır. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen alerjik astım için FDA tarafından onaylanan tek ilaç omalizumabdır. Astımlılarda erken ve geç alerjik yanıt önlediği, serbest IgE miktarını önemli ölçüde düşürdüğü ortaya konan omalizumab özellikle orta ve şiddetli alerjik astımın tedavisinde etkinliği bildirilmiş, şiddetli astımda kullanımı ruhsatlanmıştır. Henüz çok yeni ve birçok noktada soru işareti taşıyan monoklonal anti-IgE'ler bahsedilen faydalı yönleriyle, ilerleyen dönemde özellikle alternatif tedaviye önemli katkılarda bulunacağı düşünülen ilaçlardır (Kopp, 2011).

1.2.6. Kromonlar

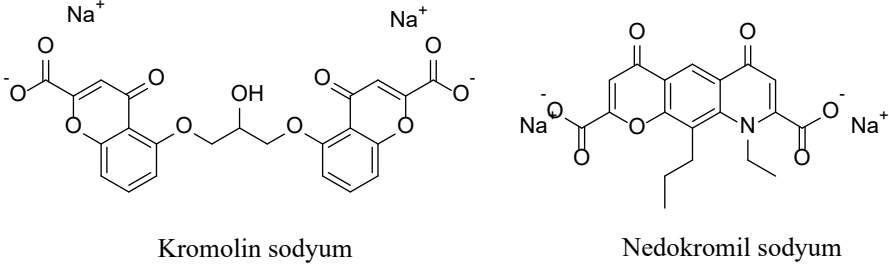
Moleküler yapısında 4H-kromen-4-on (Şekil 10) iskeleti taşıyan yapılardır. Mast hücrelerinden proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını engelleyici aktivitelelerinden dolayı, mast hücre stabilizatörleri olarak anılmaktadır.

Bitkilerin yapısında bulunan kromon türevi bileşiklerin kullanımı yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Bu bileşiklerden en önemlisi khellin (Şekil 10), uzun yıllar diüretik ve düz kas gevşetici aktivitesiyle kullanılmıştır. Bronşiyal astımda denenip etkinliğinin gösterilmesiyle khellin astım tedavisine de girmiştir (Edwards, 2014).



Şekil 10. Kromon ve türevi khellin

Daha sonra geliştirilen kromon türevi kromolin sodyum ve nedokromil sodyum (Şekil 11) alerjik ve egzersize bağlı astımın tedavisinde inhaler şekilde kullanılmaktadırlar. Bu grup ilaçların kullanımında yan etkiler haricinde ciddi semptomlar nadiren görülmüştür. Astım tedavisinde zayıf bir grup olmaları nedeniyle sık tercih edilmeyen kromonlar, zamanla başka patolojik olgularda kullanımı denenilen ilaçlar haline gelmektedirler (Peachell, 2005).



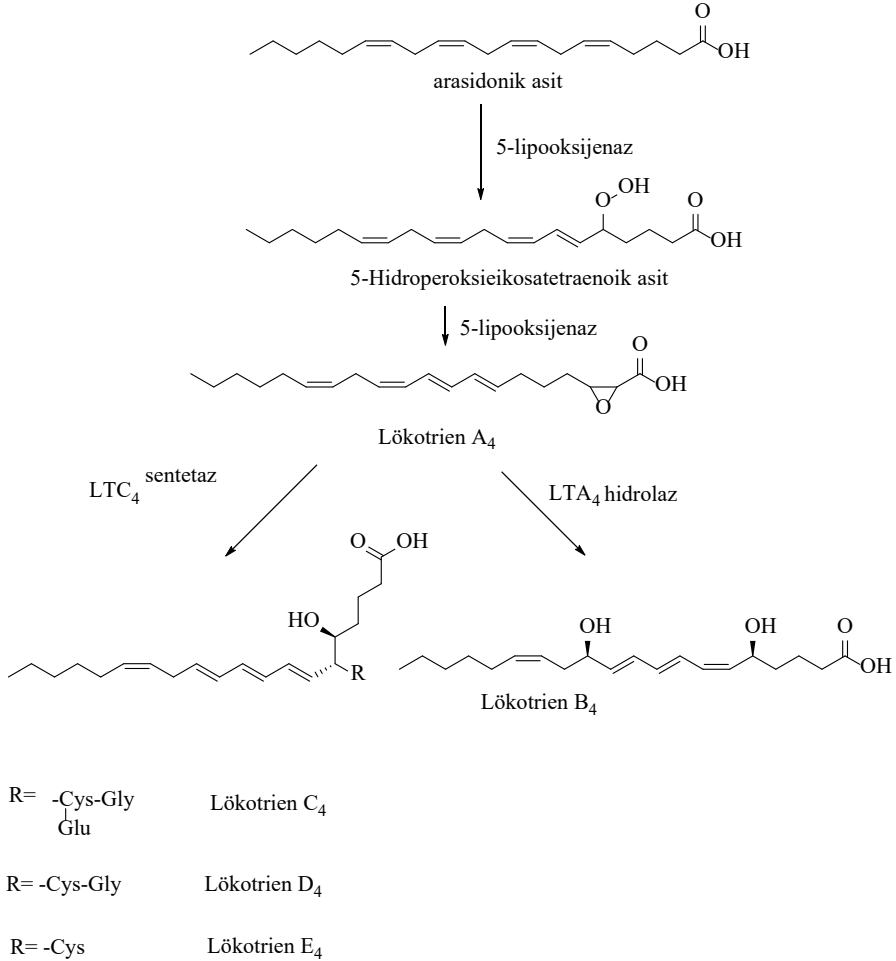
Şekil 11. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum

1.2.7. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler immün tepkisini aktive eden endojen moleküllerdir. Lökosit hücrelerinden üretilmeleri ve konjuge trien yapılarında olmaları nedeniyle lökotrienler olarak adlandırılır. Lökotrienler 5-lipooksijenaz enzimi yardımıyla çoklu doymamış yağ asidi olan araşidonik asidin

parçalanması sonucu oluşur. Genel olarak inflamatuvar yanıtta rol oynar ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminden sorumlu mediyatörlerdir. İnflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda immün sistem hücrelerinin reaksiyon bölgesine toplanmasını kolaylaştıran lökotrinler, makrofaj ve lenfositlerden sitokinlerin salınımını da sağlarlar. Sisteinil lökotrienler (lökotrien C₄, D₄ ve E₄) olarak bilinen alt tiplerin bilinen aktivitesi ise hava yollarındaki düz kasların kontraksiyonudur. Lökotrienler ayrıca mukus sekresyonunu da stimüle eder. Kısacası lökotrienler astımın klinik belirtilerinin oluşumunda etkilidir. Lökotrienlerin aşırı üretimi astım krizlerine yol açar (Peters-Golden ve Henderson, 2007).

Araşidonik asit metabolizmasında iki ana yol vardır. Bunlardan birisinde siklooksijenaz (COX) ile çeşitli tromboksanlar, prostasiklinler ve prostaglandinler oluşurken diğerinde 5-lipooksijenaz (LOX) ile lökotrienler oluşur. LOX lökotrienlerin sentezindeki ilk iki basamağı katalizleyen enzimdir. İlk basamakta araşidonik asitin C-5 konumunun oksidasyonu sonucu 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit (5-HPETE) oluşmaktadır. İkinci basamakta ise 5-HPETE, dehidrasyon ile epoksit grubu içeren LTA₄'e dönüşür. LTA₄ diğer lökotrienlerin oluşumunda ayırım noktasıdır çünkü oluşan LTA₄ hidrolaz enzimi vasıtasıyla LTB₄'e ya da LTC₄ sentetaz enzimi yardımıyla glutatyon grubu içeren LTC₄'e dönüşür. Oluşan LTC₄ perinükleer membrana yerleşir ve burada spesifik bir transmembran transporteri ile ayrılarak ekstrasellüler ortamda γ -glutamil transferaz tarafından glutamat grubunun uzaklaştırılması sonucu LTD₄'e dönüştürülür. LTD₄'teki peptit zincirinden glisin grubunun uzaklaştırılmasıyla da LTE₄ oluşur (Şekil 12). Lökotrien C₄, D₄ ve E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄), sistenil lökotrienler (ya da peptidölökotrienler) olarak bilinmektedir (Gökşen ve Kelekçi, 2010; Yamamoto, 2019).

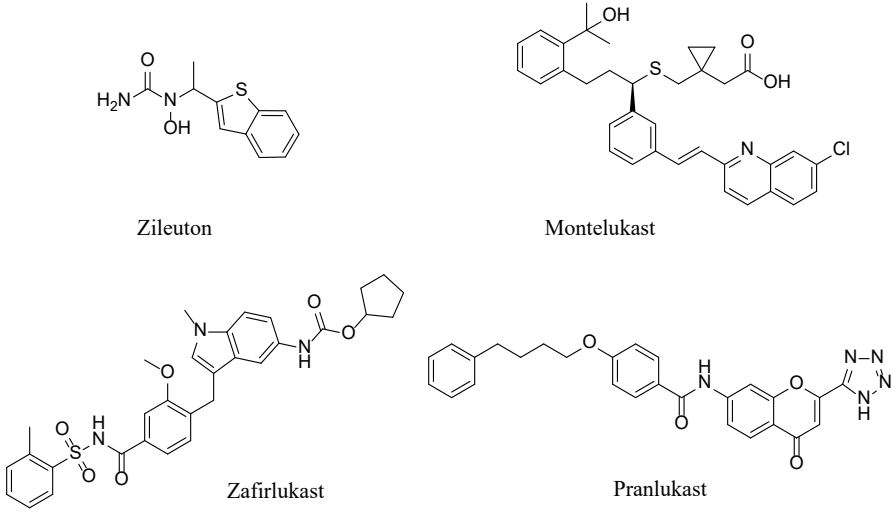


Şekil 12. Araşidonik asitten lökotrienlerin sentezi (Gökşen ve Kelekçi, 2010)

Lökotrienlerin inflamasyondaki ve bronkokonstriksiyondaki etkilerinin anlaşılması ile araştırmalar lökotrienlerin selektif olarak engellenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla ilgili yüzlerce bileşik sentezlenmiştir. Astıma yönelik yeni ilaçlar geliştirilirken iki strateji uygulanmıştır. Bunlardan birisi lökotrien sentezinin engellenmesi, diğeri ise lökotrienlerin reseptörlerine bağlanmasının bloke edilmesidir. Lökotrien sentezini engelleyerek etki gösteren lökotrien sentez inhibitörleri, enzimin aktif kısmına bağlanarak doğrudan ya da 5-lipooksijenaz aktive edici proteine (FLAP) bağlanarak dolaylı yoldan LOX aktivitesini engellemektedir. Bu yolla hem LTB₄ hem de sisteinil lökotrienlerin sentezinin engellenmesi mümkün olabilmektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri ise sisteinil lökotrienlerin ya da LTB₄'ün

spesifik reseptörlerine, sistenil lökotrien tip 1 (CysLT1) ve sistenil lökotrien tip 2 (CysLT2)'ye, yarışmalı bir şekilde bağlanarak lökotrienlerin biyolojik aktivitelerinin ortaya çıkışını engellemektedirler (Yorgancıoğlu, 2000).

Çok çeşitli antilökotrien moleküller üzerinde çalışılmakla birlikte bugüne kadar sentez inhibitörü olarak zileuton, sistenil lökotrien reseptör antagonisti olarak da montelukast, zafirlukast ve pranlukast kullanıma sunulmuştur (Şekil 13) (Mullane, 2011).

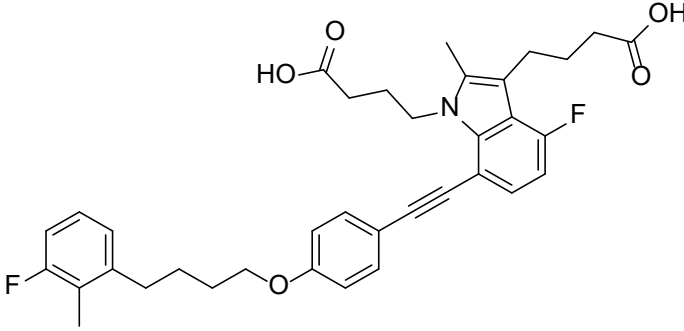


Şekil 13. Antilökotrienler

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), hafif ve orta şiddetli astım başta olmak üzere, astımın birçok tipinde etkinlikleri ispatlanmış, rutinde kullanılan, çoğu ilaca kıyasla güvenli oldukları çalışmalarla ortaya konmuş, hem bronkodilatör hem de antienflamatuvar etkinlik gösteren kontrol edici sınıf grubunda ilaçlardır (Riccioni vd., 2007). Astım ataklarını tetikleyen, hastalığın kontrol edilmesini güçleştiren, alerjene, egzersize bağlı ve aspirin kaynaklı astım gibi çeşitli klinik olgularda etkinlik gösteren lökotrien reseptör antagonistleri astımın ilerlemesinden ve patolojinin ağırlaşmasından sorumlu havayolu yeniden şekillenmesini de engelleyerek uzun vadeli tedaviye önemli katkılar sunmaktadırlar (Kemp vd, 1998; Hamilton vd., 1998; Sousa vd, 2002). Oral kullanıma imkan vermeleri nedeniyle LTRA'larda, genellikle inhaler astım ilaçlarında gözlenen uyum problemi bulunmamakta, bu nitelikleriyle de tedaviye bir alternatif sağlamaktadırlar (Cochrane, 1999).

Birçok yeni LTRA'nın keşfinde, onay almış bileşikler olan montelukast, zafirlukast ve pranlukastta olduğu gibi, CysLT1 reseptörü hedef alınmış ve

astım tedavisinde kullanılmaya aday bileşikler ortaya çıkarılmıştır. Zamanla, tıpkı CysLT1 reseptörü gibi, CysLT2 reseptörünün de vücutta sistenil lökotrienlerin etkilerinden sorumlu olduğunun ve inflamatuvar süreçlerde yer aldığı ispatlanması, gerek astım için gerekse diğer inflamatuvar temelli hastalıklar için CysLT2 reseptörünü hedef haline getirmiştir. Bu bağlamda artık her iki reseptörün birden blokajı ile daha yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip yeni lökotrien reseptör antagonistlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. İlk dönemlerde, her iki reseptör üzerinde yeterli antagonizmaya sahip oral olarak kullanılabilir kararlılıkta ve farmakokinetik yeterlilikte bileşikler sentezlenemese de ilerleyen yıllarda, özellikle astım tedavisi için umut vadeden bir bileşik olan gemilukast keşfedilmiştir (Şekil 14) (Itadani vd., 2015).



Şekil 14. Gemilukast

Sonuç olarak günümüz astım tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ilaçlar kortikosteroidler olsa da bazı hastaların kortikosteroid tedavisine yanıt vermemesi, inhaler ilaçlara uyumdaki zorluklar ve steroidlerin istenmeyen yan etkileri astımın antiinflamatuvar tedavisinde, gelecekte kortikosteroidlere alternatif olarak, en çok fayda umulan grubun lökotrien reseptör antagonistleri olabileceğini göstermektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri; etkinlikleri ve güvenilirlikleri ispatlanarak onaylanmış, onlarca ülkenin tedavi protokolüne dahil edilmiş ve küresel düzeyde milyonlarca insan tarafından kullanılan ilaçlardır. Birbirinden farklı birden fazla yaklaşımla, son 30 yılda yüzlerce lökotrien reseptör antagonisti sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden henüz üçü onay alarak kullanılıyor olsa da güncel ilaç sentezi çalışmaları ve bu çalışmaları takiben elde edilen prelinik ve klinik veriler, yakın gelecekte daha birçok yeni lökotrien reseptör antagonistin astım tedavisinde kullanıma girebileceğini göstermektedir. Lökotrien reseptör antagonist molekül tasarımında yaklaşım, son on yılda farklılaşmış ve çeşitlenmiştir. İkili sistenil lökotrien reseptör antagonisti gemilukastın keşfiyle başlayan bu değişim, her

geçen gün lökotrienlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu yeni reseptörlerin aydınlatılması ve bu reseptörlere özgü moleküllerin keşfedilmesiyle sürmektedir. Görünen o ki yakın gelecekte, CysLT1 reseptörlerini hedef alan, klasik lökotrien reseptör antagonistlerinin yanı sıra, birçok farklı reseptöre özgü yeni lökotrien reseptör antagonisti bileşik sentezlenecektir. Astımın güncel tedavisinde gerçekleşecek gelişmeler de LTRA grubu bileşiklerin geleceğini etkileyecektir. Astımın heterojen oluşu günümüzde bu olgunun tek bir hastalıkmiş gibi algılanmasını olanaksız kılmaktadır. Bu durum ilerde astımın birden farklı alt tipe ayrılarak tedavi edilebileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda ilerde gerçekleştirilebilecek astım fenotipine veya endotipine özgü tedavi yaklaşımları, yeni sentezlenecek lökotrien reseptör antagonisti bileşiklerin önemini de arttıracığa benzemektedir.

Kaynaklar

- Aşçı H, Cankara FN, Özer MK. Astımda analjezik (NSAİİ) kullanımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(3):111-119, 2012.
- Bai TR. Beta 2 adrenergic receptors in asthma: a current perspective. *Lung*, 170(3):125-141, 1992.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *American Review of Respiratory Disease*, 148(4.2):1-26, 1993.
- Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: Time for reappraisal?. *European Respiratory Journal*, 7(3):579-591, 1994.
- Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4):531-538, 1998.
- Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Annals of Internal Medicine*, 139(5.1):359-370, 2003.
- Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *European Journal of Pharmacology*, 533(1-3):2-14, 2006.
- Beakes DE. The use of anticholinergics in asthma. *Journal of Asthma*, 34(5):357-368, 1997.
- Cochrane GM, Horne R, & Chanez P. Compliance in asthma. *Respiratory Medicine*, 93(11):763-769, 1999.
- Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory Medicine*, 100(8):1307-1317, 2006.
- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3):372-380, 2015.
- D'Amato M, Vitale C, Molino A, Lanza M, D'Amato G. Anticholinergic drugs in asthma therapy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 23(1):103-108, 2017.
- Donohue JE. Safety and Efficacy of β Agonists. *Respiratory care*, 53(5):618-624, 2008.
- Edwards AM. Chromones. Ed: Ring J, Blaser K, Capron M, Denburg A, Holgate ST, Marone G, Saito H. *In History of Allergy*. pp. 317-322. Karger Publishers. Berlin, Germany, 2014
- Enilari O, Sinha S. The global impact on asthma in adult population. *Annals of Global Health*, 85(1):2, 2019.
- Gökşen US, Kelekçi NG. Antiinflatuar tedavide yebi bir yaklaşım: siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1):81-118, 2010.
- Gupta R, Jindal DP, Kumar G. Corticosteroids: the mainstay in asthma therapy. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12(24):6331-6342, 2004.

- 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(2):177-183, 1998.
- Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, Canonica GW. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(3):776-781, 2018.
- Itadani S, Yashiro K, Aratani Y, Sekiguchi T, Kinoshita A, Moriguchi H, Ohta N, Takahashi S, Ishida A, Tajima Y, Hisaichi K, Ima M, Ueda J, Egashira H, Sekioka T, Kadode M, Yonetomi Y, Nakao T, Inoue A, Nomura H, Kitamine T, Fujita M, Nabe T, Yamaura Y, Matsumura N, Imagawa A, Nakayama Y, Takeuchi J, Ohmoto K. Discovery of gemilukast (ONO-6950), a Dual CysLT1 and CysLT2 antagonist as a therapeutic agent for asthma. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(15):6093-6113.
- Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 1. Cilt, 13. Basım, s.619-640, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2012.
- Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6-to 14-year-old children with asthma. *The Journal of Pediatrics*, 133(3):424-428, 1998.
- Kılınc O, Akgün M. Astım ilaçları. Official Journal of the Turkish Thoracic Society 17 (3):23-31, 2016.
- Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy, *Current Allergy and Asthma Reports*, 11(2):101-106, 2011
- Marandi Y, Farahi N, Hashjin GS. Asthma: beyond corticosteroid treatment. *Archives of Medical Science*, 9(3):521, 2013.
- Montuschi P. Role of leukotrienes and leukotriene modifiers in asthma. *Pharmaceuticals*, 3(6):1792-1811, 2010.
- Mullane K. The increasing challenge of discovering asthma drugs. *Biochemical Pharmacology*, 82(6):586-599, 2011.
- Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 690(1-2):24-39, 2010.
- Nathan RA. Anti-leukotriene agents: a new direction in asthma therapy. *Journal of Asthma*, 33(6):353-366, 1996.
- Novelli F, Malagrino L, Dente FL, Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6(3):309-319, 2012.
- Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*, 3(1):1, 2017

- Peachell P. Targeting the mast cell in asthma. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(3):251-256, 2005.
- Peebles RS, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clinics in Chest Medicine*, 40(1):29-50, 2019.
- Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. *New England Journal of Medicine*, 357(18):1841-1854, 2007.
- Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D’Orazio N. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Current Medicinal Chemistry*, 14(18):1966-1977, 2007.
- Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest*, 126(1):213-219, 2004.
- Sousa, AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *New England Journal of Medicine*, 347(19):1493-1499, 2002.
- Tamm M, Richards DH., Beghé B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respiratory Medicine*, 106:9-19, 2012.
- Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2016. Available from: https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/87ab658960b7350fb95e8d-7b759a4a8d341593dc025cf464366565c36a346289.pdf
- Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *New England Journal of Medicine*, 334(21):1380-1388, 1996.
- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *The Lancet*, 355(9213):1399-1403, 2000.
- Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(9):1102-1112, 2019.
- Yamamoto T, Miyata J, Arita M, Fukunaga K, Kawana A. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respiratory Investigation*, 57(6):534-543, 2019.
- Yorgancıoğlu A. Astım tedavisinde yenilikler ve lökotrien antagonistleri. *Toraks Dergisi*, 1(2):58-68, 2000.
- Zhang Y, He J, Yuan Y, Faramand A, Fang F, Ji H. Increased versus stable dose of inhaled corticosteroids for asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Allergy*, 49(10):1283-1290, 2019.