

# Çocukluk Çağı Astımının Tedavisinde Antilökotrienler

**Nermin Güler**

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Akciğer Hastalıkları Bilim Dalı, Prof.Dr.

Çocukluk çağı astımının prevalansı son yıllarda gittikçe artmaktadır. Buna bağlı olarak astım ilaçlarının da kullanımı artmaktadır. Fakat ne yazık ki tıptaki tüm ilerlemelere rağmen hastaneye yatışlarda pek azalma olmamıştır. Morbiditede de beklenen düşüş görülmemiştir. Bugüne kadar uygulanan tedavilerin hiçbirinin astım'ın doğal seyrini değiştirebilme özelliği yoktur. Uzun yıllardır en çok kullanılan iki ilaç grubu beta-agonistler ve kortikosteroidlerdir. Beta-agonistlerin uzun süreli kullanımı ile tolerans gelişmesi en önemli sorundur. Kortikosteroidlerin çocuklarda en önemli sorunları büyüme ve gelişme üzerine olan olumsuz etkileri ve böbreküstü bezinde baskılanma gibi sistemik etkilerdir. Ayrıca inhale steroidlerin kullanımında uyum sorunu ortaya çıkmakta ve tedavinin başarısını engellenmektedir. Bütün bu sorunlar nedeniyle yeni ilaç arayışları hız kazanmış ve lökotrien antagonistleri geliştirilerek son 10 yılda geniş şekilde kullanıma girmişlerdir.

## Lökotrienler Nelerdir?

Lökotrienler ve prostanoidler (prostoglandinler ve tromboksan), hemen hemen her memeli hücrelerinde bulunan bir oksijenize yağ asitleri ailesini oluştururlar. Fizyolojik olarak bu araşidonik asit metabolizması ürünleri, vücut ısısının regülasyonu, koagülasyon, doğum kontrolü, kan basıncının devamlı kontrolü ve immun sistem fonksiyonları gibi birçok normal işlevde rol oynarlar. Patolojik olarak ise bu lipid mediatörler astım, psöriasis, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve maligniteler gibi çeşitli hastalıklarda suçlanmışlardır.

Lökotrienler, anafleksinin yavaş reaksiyon veren maddesi ya da SRS-A denen bileşikler karışımının incelenmesi ile keşfedilmiştir. İlk defa 1938'de kedilerin ve kobayların akciğerlerine perfüzyonla kobra venomu verildikten sonra düz kasları kontrakte edici etkisi olan bir madde bulunmuş ve buna SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) adı takılmıştır (1). İlerleyen araştırmalar, bunun histamin, seretonin, bradikinin ve 5-hidroksitriptaminden farklı bir madde olduğunu göstermiştir. Ancak 1980'de sisteinil lökotrienler, yani lökotrien C4 ve onun biyolojik olarak aktif metabolitleri olan LTD4 ve LTE4 bulunmuştur.

Lökotrienler ve prostanoidler, hücrede önceden hazır olan metabolitler değildirler, hücrenin aktive olması ile de novo (yeni olarak) sentez edilirler (Şekil 1). Burada sentez yolunun başında bulunan araşidonik asit, membran fosfolipidleri üzerine fosfolipaz A2' nin etkisi ile ortaya çıkan 20 karbonlu poliansatüre yağ asididir(2).

Burada 5-lipoksijenaz (5-LO) enzimi, araşidonik asit metabolizmasında ilk adımı katalize eder ve 5S-hidroperoksieikosatetraenoik asit (5S-HPETE) ortaya çıkar, bu da 5S-hidroksieikosatetraenoik asit (5HETE)'ye ya da 5-LO aracılığı ile LTA4'e dönüşür. Bu ilk tanımlanmış olan lökotriendir.

LTA4'ün bundan sonraki metabolizması, 2 alternatif enzim yolu ile olur. Ya epoksid hidroksilaz ile LTB4 ya da LTC4 sentez ile LTC4 ortaya çıkar. Bu iki enzimde aktif değilse o zaman LTA4 spontan olarak çok daha az biyolojik aktif olan 6-trans- LTB4 'e degrade olur. LTC4 ise, bazı molekül değişiklikleri ile LTD4 ve LTE4'e değişmektedir. Bu 3 bileşik, sülfidopeptid ya da sisteinil lökotrienler olarak bilinmektedir.

## Lökotrienlerin Astımdaki Etkileri

İnsanlarda yapılan invivo çalışmalarda inhale lökotrienlerin hava yollarında güçlü bir kontraktil aktiviteye neden olduğu ve obstrüksiyon yaptığı gösterilmiştir. LTC4 histaminden 600-9500 kat ve LTD4 ise 6000 kat daha güçlü bir etkiye sahiptir (2).

Sisteinil lökotrienler hava yollarında hiperreaktiviteyi arttıran önemli mediatörlerdir. Astımlı hastaların hava yolları, histamin, metakolin, LTC4, LTD4 ve LTE4 'e karşı, normal kişilere nazaran 14-219 kere daha duyarlıdır. Astımlı hastalarda LTE4 inhalasyonundan 7 saat sonra histamin duyarlılığında 3.5 kat artış saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda sisteinil lökotrienlerin herbiri (LTD4, LTE4) inhalasyondan yaklaşık 4 saat sonra histamine karşı hassasiyeti 4 kat arttırmışlardır (3).

Sisteinil lökotrienler hem mukus sekresyonunu ve yapısını, hem de hava yolları içinde mukoslier transportu etkileyebilirler. Lökotrienlerin etkisiyle solunum yolları içindeki mukus jel tabakasını kalınlaştırır ve trekeal mukus akış hızını azaltır (4).

BAL sıvısında yapılan lökotrien araştırmalarında hafiften ağıra kadar değişik derecelerdeki astımlılarda akciğer fonksiyonları ile LTE4 düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Allerjenle karşılaştırma çalışmalarında lökotrienlerin 9 kat kadar yükselebildiği belirtilmektedir. Ayrıca erken astmatik cevap sırasında solunum fonksiyon testleriyle idrarda LTE4 atılımı arasında korelasyon saptanmıştır.

## Lökotrien Antagonistlerinin Çocuk Astımındaki Yeri

Lökotrien antagonistleri, 2 gruptur (5). Lökotrien sentezini inhibe edenler 5-LO enzimini bloke ederler ve çocuklarda deneyim bu ilaç ile azdır. Diğer grup ise, lökotrien reseptör antagonistleridir. Zafirlukast, montelukast ve pranlukast, sisteinil lökotrienlerin CysLT1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder (6,7). Bunlardan çocuklarda en çok incelenmiş olan ve ülkemiz piyasasında mevcut olanlar montelukast ve zafirlukast'tır. Zafirlukast, çocuklar için ilk defa 1996'da ABD'de ruhsat alarak piyasaya çıkmıştır. Bunu takiben, 1998'de montelukast ruhsat almıştır. Lökotrienler CysLT1 reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterirler.

Montelukast ve Zafirlukast ile çocuklarda yapılan çalışmalarda hayat kalitesini ve solunum fonksiyonlarını düzelttikleri, yan etkilerinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir (8). Çok merkezli ve 6-14 yaşlarında 336 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada semp-

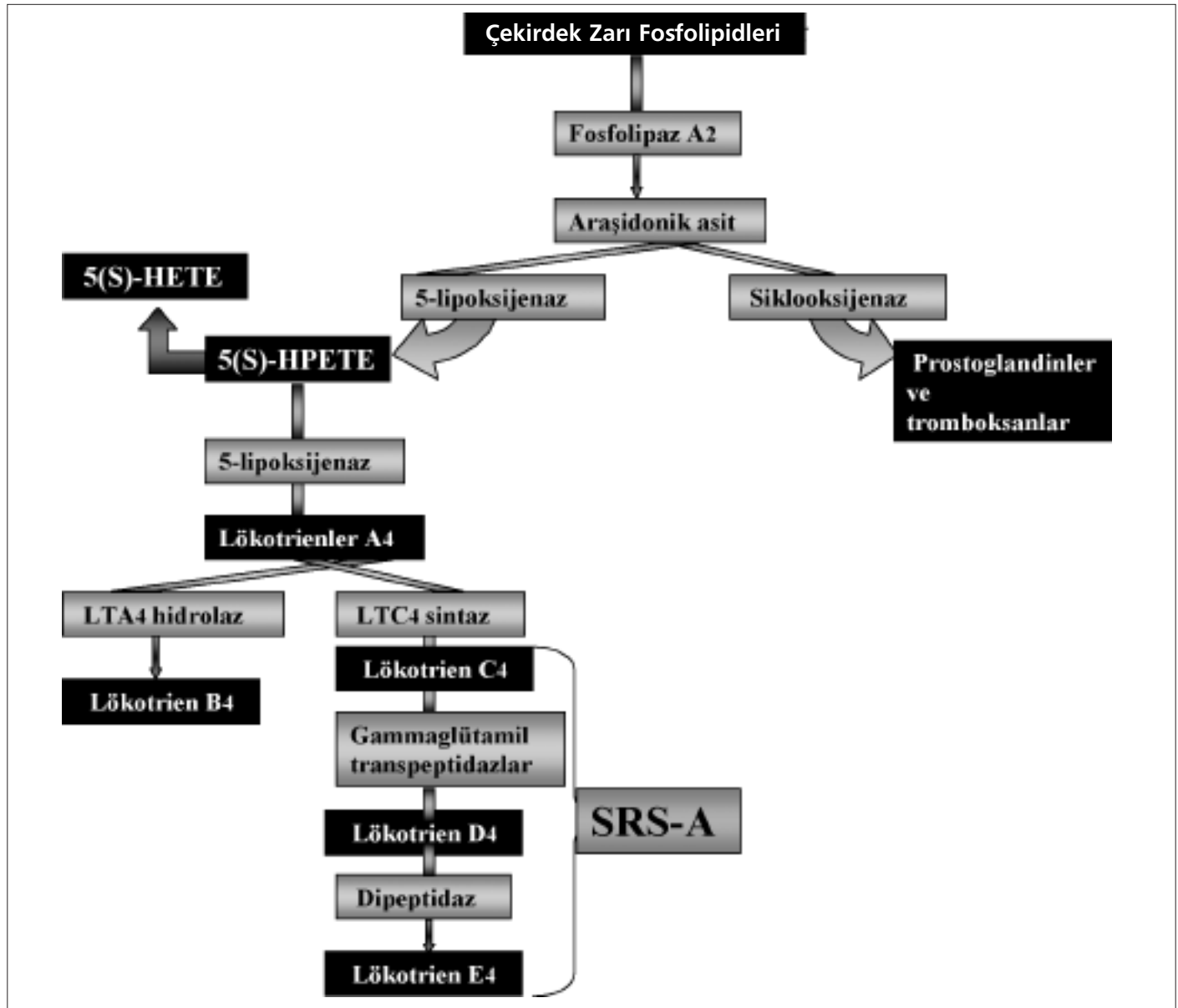
tomların ve hayat kalitesinin montelukast alan hastalarda daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca FEV1 değerleri de ilaç alan hasta grubunda, plasebo alanlara oranla daha iyi bulunmuştur. Montelukast'ın etkisinin başlaması da 1 gün kadar kısa olmuştur. Çocuk astımında eozinofilik inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, montelukast alan hastaların periferik kan eozinofillerinde belirgin düşme olduğu görülmüştür. (9). Bu çalışmanın açık olarak yapılan uzun süreli takibinde montelukast alan hastalar ile inhale kortikosteroid alan hastaların solunum fonksiyon testlerinde farklılık bulunmamış ve montelukast'a tolerans gelişmemiştir (10).

Hafif-orta astım vakalarında verilen soluk havasında NO ölçümü ile yapılan ve 6-14 yaş grubunda 20 çocuğu kapsayan çalışmada montelukast'ın etkin olduğu saptanmıştır. Astım semptomlarının azaldığı ve havayolunun inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir (11). Hafif astımlı çocuklarda "impulse ossilometri" yöntemi ile yapılan izlem çalışmalarında da sonuçlar başarılı bulunmuştur (12).

Montelukast ile inhale steroid preparatlarının karşılaştırılması son yıllarda yapılmış ve bu yeni yayınlardan bazılarında inhale steroidlerin astım semptomları ve solunum fonksiyon testleri üzerine montelukasttan daha etkin olduğu gösterilmiştir (13,14,15) yayınlar da ise persistan astımdaki etkileri tamamen benzer bulunmuştur (16,17).

Zafirlukast ile 5-11 yaş grubunda yapılan 6 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada orta- ağır astımlı hastalardan zafirlukast alanlarda astım semptomlarında belirgin azalma yanında FEV1 ölçümlerinde belirgin düzelme olmuştur (18). Orta-ağır astımlı ve 12-16 yaş grubunda çocuklarda Zafirlukast kullanımı ile hastaların %88'inde düzelme görülmüş ve yan etki yönünden güvenilir bulunmuştur (19).

Çocuklarda hem zafirlukast hem de montelukast ekzersiz ile ortaya çıkan nefes darlığına karşı faydalı etkileri bulunmuştur. Çocuklar bütün gün hareketli oldukları için bu ilaçların böyle etkileri önemlidir. Montelukast ile 6-14 yaş gurubunda yapılan çift kör bir çalışmada 5 mg'lık bir dozun 20-24 saat boyunca ekzersize bağlı FEV1 düşmesini engellediği saptanmıştır (20). Ekzersize bağlı bronko-konstriksiyona karşı kullanıldığında montelukast'ın sabah ya da akşam alınması arasında fark bulunmamıştır (21). Astımlı çocuklarda 8 haftalık montelukast tedavisinden sonra 8 hafta ara verilmesine rağmen, ekzersize bağlı astım'ı anlamlı derecede inhibe edebildiği gösterilmiş ve bu uzun süreli etkisi özellikle çocuklarda önemli bulunmuştur (22).



Şekil 1: Araşidonik asitten lökotrien'lerin oluşumu ve etkileri

Zafirlukast ile 6-14 yaş grubunda yapılan bir çalışmada 5-40mg'lık dozlarla ekzersize bağlı bronkokonstriksiyonda düzelmeler saptanmış ve belirgin yan etki saptanmamıştır (23)

Uyku sırasında solunum problemleri olan ve adenotonsillektomi yapılması gerekmeyen hastalarda görülen, obstrüktif solunumun neden olduğu davranış bozukluklarında ve algılama kusurlarında montelukast verilmesi ile plaseboya oranla anlamlı derecede düzelmeler olmuştur (24).

Küçük çocuklarda astım'ın değişik fenotipleri nedeniyle tedaviye alınan cevapları değerlendirmek çok daha güçtür. Montelukast'ın 4 mg'lık çiğneme tableti ile 2-5 yaşlarındaki çocuklarda dünyanın değişik ülkelerini kapsayan 93 merkezde, çift kör plasebo kontrollü, 12 haftalık bir çalışma yapılmıştır. Montelukast'ın plasebodan daha etkin olduğu, öksürük, hışıltı, solunum güçlüğü ve aktive gibi gündüz semptomları ile beraber gece öksürüğü gibi astım bulgularının montelukast alanlarda daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca montelukast alanlarda beta agonist ihtiyacı ve sistemik steroid kullanımı belirgin olarak azalmıştır. Önemli bir yan etki saptanmamıştır (25).

İntermitan astımı olan 2-5 yaşlarındaki çocuklarda viral enfeksiyonların neden olduğu akut atakları önlenmesinde (PREVIA çalışması) montelukast'ın etkisi araştırılmıştır. Plaseboya nazaran montelukast daha etkin bulunmuş, tedavinin sürdüğü 12 ay boyunca atak sayısı çok daha az sayıda olmuştur (26)

Akut astımda sisteinil lökotrienlerin rolü araştırılmış ve lökotrien antagonistleri akut astım atağında hem montelukast hem de zafirlukast ile yapılan çalışmalarda etkili bulunmuşlardır (27). Ancak, rutinde kullanılmaları için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Lökotrien Antagonistlerinin Çocuklarda Yan Etkileri

Lökotrien antagonistlerine çocuklarda çok iyi tahammül edilebildiği görülmüştür. Çocuklarda yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda önemli yan etki görülmemiştir.

Churg-Strauss sendromu olarak da adlandırılan allerjik granüloamatöz vaskülit, astım tedavisi alan hastalardan lökotrien antagonistleri, salmeterol ya da inhale kortikosteroid alan hastalarda oral kortikosteroidlerin kesilmesi aşamasında, doz düşürme döneminde görülmüştür. Çocuklarda bu sendrom çok nadirdir. Ancak bu etkinin lökotrien antagonistlerinin doğrudan etkisine bağlı değil, altta yatan eozinofilik hastalığın, sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi ile azmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (28).

## Çocukluk Çağı Astımının Tedavisinde Lökotrien Antagonistlerinin Yeri

Çok uzun yıllar kortikosteroidleri ile edinilen deneyimlerle bu ilaçların bazı yönlerden yetersiz oldukları görülmüştür. Bunların en önemlileri sistemik yan etkileridir. Inhale steroidlere uyum sağlayarak etkin bir şekilde alma çocuklarda güçtür. Ayrıca kortikosteroidlerin astımda salınan sisteinil lökotrienleri baskılayamadıkları da gösterilmiştir.

Lökotrien antagonistleri ağız yolu ile kolay alınması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle kullanım alanı genişlemektedir. Son yıllarda önerilen astım tedavisi uzlaşma raporlarına göre kullanımı önerilen başlıca 2 durum vardır:

Kronik ve devamlı semptomları olan astımlı hastalarda inhale kortikosteroidlere ilave olarak verildiklerinde verilen kortizon dozu azaltmada ve beta agonist ilaç ihtiyacını azaltmada yardımcı olabilir. Semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda inhale steroid dozunu arttırmak yerine lökotrien antagonisti eklemek yan etki yönünden de daha yararlı görülmektedir.

Lökotrien antagonistlerinin ilk basamak tedavi olarak kullanımı dünyada bazı uzlaşma raporlarında önerilmektedir. Bu amaçla kullanımları ve araştırmalar son yıllarda hızla artmıştır, bunu destekleyecek, doz ve sürelerini daha iyi belirleyecek pediatrik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow reacting substance ( SRS-A) during anaphylactic shock. J Physiol 1960 ;151:416-435.
2. Drazen JM. Leukotriens. "Asthma and Rhinitis Eds: Busse WW, Holgate ST" kitabında. Blackwell Scientific Publications, 1995;838-50.
3. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. Chest 1997;111(suppl):27-34.
4. Chung KF, Holgate ST. Leukotrienes: why are they important mediators in asthma? Eur Respir Rev 1997;7(46):259-63.
5. Hay DWP. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. Chest 1997;111(suppl):35-45.
6. Finnerty J, Wood-Baker R, Thompson H, et al. Role of leukotrienes in exercise induced asthma. Am Rev Respir Dis 1992;145:746-9.
7. Sampson A, Holgate S. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Br Med J 1998;316:1257-8.
8. Warner JO. The role of leucotriene receptor antagonists in the treatment of chronic asthma in childhood. Allergy 2001;56(Suppl 66):22-29.
9. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children. A randomized, double blind trial. JAMA 1998;279:1181-1186
10. Knorr B, Noonan G, McBurney J, Shingo S, Nguyen HH, Reiss TF. Evaluation of the long term effect of montelukast in adult and pediatric patients (abstract) Eur Respir J 1999;14:290.
11. Lee MY, Lai YS, Yang KD, Chen CJ, Hung CH. Effects of montelukast on symptoms and eNO in children with mild to moderate asthma. Pediatr Int 2005;47:622-6.
12. Nieto A, Pamies R, Oliver F, Medina A, Caballero L, Mazon A. Montelukast improves pulmonary function measured by impulse oscillometry in children with asthma. Respir Med 2005 Dec 2 (Epub).
13. Peroni D, Bodini A, Miraglia Del Giudice M, Loiacono A, Baraldi E, Boner AL, Piacentini G. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. Allergy 2005; 60:206-10.
14. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. Pediatrics 2005;116:360-9.
15. Ostrom Nk, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rozenzweig JR, Crim J. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. J Pediatr 2005;147:213-20.
16. Karaman O, Sunneli N, Uzuner N, İsllek L, Turgut SL, Köse S, Tezcan D, Çoker C, Erbayraktar Z. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children

- with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol* 2004;32:21-7.
17. Allen-Ramey FC, Duong PT, Riedel AA, Markson LE, Weiss KB. Observational study of the effects of using montelukast vs fluticasone in patients in patients matched at baseline. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:373-80.
  18. Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ, Miller CJ, Bonucelli CM. Effectiveness and tolerability of Zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clinical Therapeutics* 2000;22:732-747.
  19. Hernandez C, Hernandez A. Therapeutic effects of an antileukotriene in children with moderate- persistent asthma. *Rev Alerg Mex.* 2004;51:20-209.
  20. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6-to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424-428.
  21. Pajaron-Fernandez M, Garcia-Rubin S, Sanches-Solis M, Garcia-Markos L. *Pediatr Pulmonol* 2006 Jan 20 (E pub).
  22. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Hong TJ, Hong SJ. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:162-6.
  23. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonucelli CM, Hanby LA. The leukotriene D4 receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children *J Pediatr* 1998;134:273-279.
  24. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:264-5.
  25. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
  26. Bisgaard H, Zielen S, Garcia Garcia LM, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-5 year-old children with intermittent asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-322
  27. Camargo CA, Smithline HA, Malice MP, Green SA, Reiss TF. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:538-533.
  28. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leucotriene modifiers and Churg- Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999;21:241-251