

TÜRKDERM

Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi
Yıl:2001 Cilt:35 Sayı:4

Deri Hastalıklarında Lökotrienlerin Rolü

Luna Aksoy, Nilgün Şentürk, Tayyar Cantürk, Ahmet Yaşar Turanlı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı

Özet

Bir araşidonik asit metaboliti olan l kotropienlerin, bir çok hastalığın etyopatogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Araşidonik asitin 5 lipoksijenazla transformasyonu sonucu oluşan l kotropienlerin, epidermal hiperproliferasyon, polimorfonukleer lökositlerin adezyonu, kemotaksisi, migrasyonu ve degranülasyonu, vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite aracılığıyla  dem ve hiperemi gibi biyolojik etkileri mevcuttur. Bu derlemede psoriasis, ürtiker, atopik dermatit ve Behçet hastalığı gibi inflamatuvar deri hastalıklarında l kotropienlerin rolü tartişılmış ve l kotropien antagonistlerinin dermatolojideki yerine kısaca değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: L kotropienler, psoriasis, atopik dermatit,  rtiker, Behçet hastalığı

Aksoy L, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Deri hastalıklarında l kotropienlerin rolü.
TÜRKDERM 2001; 35: 337-340

Summary

Leukotrienes which are arachidonic acid metabolites are known to play a role in the pathogenesis of many diseases. Epidermal hyperproliferation, adhesion, chemotaxis, migration and degranulation of polymorphonuclear leukocytes, edema and hyperemia due to increased vascular permeability are examples of leukotrienes' biological effects. We have reviewed the role of leukotrienes in the inflammatory skin diseases such as psoriasis, urticaria, atopic dermatitis, Behçet's disease and the importance of anti-leukotriene agents in dermatology.

Key words: Leukotrienes, psoriasis, atopic dermatitis, urticaria, Behçet's disease

Aksoy L, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. The role of leukotrienes in skin diseases.
TÜRKDERM 2001; 35: 337-340

Son zamanlarda astma tedavisinde kullanılan anti-l kotropien ajanların, tedaviye dirençli deri hastalıklarında kullanımıyla ilgili birçok yayına rastlanmaktadır. Bu derlemede bir araşidonik asit metabolizma ürünü olan l kotropienlerin oluşumu, biyolojik etkileri ve inflamatuvar deri hastalıklarındaki rolü tartişılmış ve l kotropien antagonistlerinin dermatolojideki yerine kısaca değinilmiştir.

L kotropienlerin Oluşumu

Araşidonik asit ve lineloik asit gibi poliansature yağ asitlerinin oksijenizasyonu, biyolojik olarak aktif birçok mediat r n oluşmasına neden olur. Araşidonik asit,

besinsel kaynaklardan alınabileceği gibi, lineloik asitten desaturasyon ve elongasyon yoluyla da sentezlenebilir. İnsan epidermisi, lineloik asit ve dihomogamalinoleik asidi desature edemez. Bu nedenle deri, araşidonik asidi, besinler yerine, karaciğer gibi diğer endojen kaynaklardan sağlamak zorundadır^{1,2}.

Araşidonik asit, hücre membranında fosfolipidlerde depolanır ve hücre yüzey reseptörlerinin spesifik stimülasyonunu takiben fosfolipazlarca serbest hale geçer. Araşidonik asit serbest hale geçtikten sonra, sikloksijenaz veya lipoksijenaz yoluyla biyolojik olarak aktif maddelere dönüşür. Araşidonik asitin 5 lipoksijenazla transformasyonu sonucu lökotrienler oluşur. İmmunolojik boyama yöntemiyle, nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve akciğer epitelinde 5 lipoksijenaz varlığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından keratinositlerde 5 lipoksijenaz aktivitesi rapor edilmişse de günümüzde bu bilginin geçerli olmadığı ispatlanmıştır. Araşidonik asit veya ara metabolitleri, bir hücreden salındıktan sonra, diğer hücreler tarafından fizyolojik olarak aktif ürünlere dönüşTÜrülebilirler. Bu olaya transsellüler biyosentez denir. İnsan derisi, lökotrien sentezini transsellüler biyosentez aracılığıyla gerçekleştirir. Bu mekanizmayla, bir hücre tipinde oluşturulup salınan LTA₄, başka bir hücre tipinde metabolize olmaya devam eder^{1,2}.

Araşidonik asit, 5 lipoksijenaz aracılığıyla önce 5-hidroperoksiieikosotetraenoik asite (5- HPETE), ardından lökotrien A₄'e dönüşür. LTA₄; LTB₄ ve sisteinil lökotrienlerin oluşumundaki son ortak basamaktır. LTA₄'den, LTA₄ hidrolaz etkisiyle LTB₄ oluşur. SSR-A (slow reacting substance of anaphylaxis) olarak da bilinen sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄), 5 lipoksijenaz yolunun diğer ürünleridir. LTC₄ sentetaz aracılığıyla LTA₄'e glutasyon eklenmesi sonucu LTC₄ meydana gelir. LTC₄, eksport taşıyıcı sistemle hücre dışına salınır. Burada, gammaglutamil transpeptidaz yardımıyla LTC₄'den glutamik asitin uzaklaştırılması sonucu LTD₄ oluşur. Bazı ekstrasellüler dipeptidazların etkisi ile LTD₄'den LTE₄ meydana gelir^{1,3} (şekil 1).

Lökotrienler hızlı metabolize oldukları için serumda ölçümleri zordur. Lökotrienlerin büyük çoğunluğu metabolize olduktan sonra idrarla atılır. LTE₄, idrarla atılan en önemli metabolittir. Lökotrienlerin serumdaki tayinlerindeki güçlükler idrarda ölçümleri konusundaki araştırmaları başlatmış ve yapılan çalışmalar dolaşıma verilen LTE₄'ün yaklaşık % 10' unun idrarla atıldığını göstermiştir. Akut astma atağında ve allerjenle uyarıdan 3 saat sonra idrar LTE₄ düzeylerinde artış bildirilmiştir^{3,4}.

Lökotrienlerin biyolojik etkileri

LTB₄, pro-inflamatuar bir mediatördür ve polimorfonükleer lökositlerin adezyonu, kemotaksisi, migrasyonu ve degranülasyonunda rol oynar^{2,5-8}. Sağlıklı insan derisine mikrogram miktarda LTB₄'ün oklüzyon altında topikal uygulanımı, doza bağlı olarak birkaç gün süren ödem ve hiperemiye neden olur. Bu reaksiyon, histolojik olarak 24 saatte maksimuma ulaşan dermal nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile birliktelik gösteren epidermal nötrofil mikroabseleriyle karakterizedir. Bu etki doza bağlı meydana gelir^{2,9}. In vitro olarak nötrofillerin, LTB₄'e daha önceden maruz kalması, LTB₄'e karşı spesifik cevap kaybına neden olmaktadır. Bu desensitizasyon, sağlıklı insan derisine, LTB₄'ün topikal olarak tekrar tekrar uygulanması sonucu oluşan azalmış inflammatuar cevabı açıklamaktadır².

Topikal LTB₄ uygulaması, epidermal hiperproliferasyona da neden olur. Bu etki, kültüre edilmiş insan keratinositlerindeki olası direkt mitojenik etkiye bağlı olabilir ve

kültüre insan keratinositlerindeki spesifik LTB4 reseptörlerinin saptanmasıyla desteklenmektedir. Ayrıca LTB4'ün, postinflamatuar hiperpigmentasyonda rol alan melanositlerde de melanin sentezini indüklediği gösterilmiştir².

Peptid lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), mukus sekresyonu, vasküler geçirgenlikte artış ve bronkokonstruksiyona neden olur. in vitro koşullarda LTC4 ve LTD4'ün bronkokonstrüktör etkilerinin histaminden yaklaşık 1000 kat daha fazla olduğu gösterilmiş, LTC4, LTD4 ve LTE4 inhalasyonunu takiben histamine karşı havayolu duyarlılığında artış olduğu bildirilmiştir^{10,11}.

insan derisinde yapılan in vivo çalışmalarda, peptid lökotrienlerin, vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite aracılığıyla ödem ve hiperemiye neden olduğu saptanmıştır². Intradermal peptid-lökotrienlere karşı gelişen kutanöz vasküler cevabın kişiler arası farklılıklar gösterdiği bulunmuştur¹¹. LTC4, en güçlü peptid-lökotriendir. Onu sırasıyla LTD4 ve LTE4 takip eder², bununla birlikte intradermal LTC4, LTD4 ve LTE4 enjeksiyonunu takiben aynı kişide oluşan kutanöz cevapta bir farklılık gösterilememiştir¹².

İnflamatuar deri hastalıklarında lökotrienler

Psoriasis

Peptid-lökotrienler ve LTB4, psoriatik deri lezyonlarından elde edilmiş ve LTB4 biyolojik olarak aktif düzeylerde bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında psoriasis hastalarının idrar LTE4 düzeylerinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. LTB4, sağlıklı insan derisine tek başına topikal uygulandığında, psoriasisin erken döneminin karakteristik morfolojik bulgusu olan intradermal mikroabse oluşumuna neden olur. LTB4, in vitro ve in vivo şartlarda epidermal keratinosit proliferasyonunu stimule eder. LTB4'le ilgili birçok çalışmada kronik psoriatik plaklar incelenmiştir. Bununla birlikte akut guttat lezyonlarda biyolojik olarak aktif düzeylerde LTB4 saptanması, psoriasisin erken evrelerinde LTB4'ün rolünü desteklemektedir.

Lökotrienlerin oluşumu için gerekli olan 5-lipoksijenaz düzeyi psoriatik plaklarda belirgin olarak yüksek bulunmuş, psoriasisli hastaların lezyonu olmayan derisinden alınan örneklerde 5-lipoksijenaz düzeyi normalden 2.6 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir¹. Polimorfonükleer lökositler, 5-lipoksijenaz ve LTB4'den zengindir. Psoriatik plaklarda çok sayıda PMNL bulunduğu için, plaklardaki artmış 5-lipoksijenaz ve LTB4 düzeyinin, PMN lökositlerden, epidermisten veya her ikisinden mi kaynaklandığını söylemek pek mümkün değildir⁵. kültüre edilmiş insan keratinositlerinde ve insan epidermisinde 5-lipoksijenaz aktivitesinin saptanamaması, lökotrienlerin psoriasisin patofizyolojisindeki rolünü desteklememektedir. Bununla birlikte psoriatik plaklarının gelişimi, erken dönemde nötrofil göçü, PAF, C5a ve IL-1 gibi diğer kemoatraktan maddelerce başlatılmış olabilir. Lökotrien oluşumu ise inflammatuar süreci artıran sekonder bir olay olarak ortaya çıkabilir. Bu hipotez, inflammatuar deri hastalıklarında lökotrien oluşumu için temel yol olarak düşünülen transsellüler lökotrien sentezi fikriyle paralellik göstermektedir².

Lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu azaltan ilaçlar (glukokortikoidler, antralin) psoriasisin düzelmesini sağlarken, prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçlar (indometazin) hastalığı alevlendirir¹. Psoriasis tedavisinde kullanılan siklosporin A'nın

psoriasis lezyonlarındaki LTB4 miktarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kültüre edilmiş insan keratinositlerinin siklosporin A ile 72 saat boyunca inkubasyonu, bu hücrelerde LTA4 hidrolaz içeriğinin 'down-regulasyonu'na neden olmuştur².

Psoriasis tedavisinde LTB4 blokerleri kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bazı araştırmacılar anti-psoriatik etkiyi savunurken¹³⁻¹⁵, bazıları da bu etkiyi destekleyen sonuçlara ulaşamamıştır¹⁶⁻¹⁹. Bununla birlikte Camp, LTB4'ün, deri ve diğer dokularda inflamatuvar mediatör havuzunun bir parçası olduğunu ve gelecekte, en azından psoriasis tedavisi hedefi olma ihtimalinin düşük olacağını savunmaktadır²⁰.

Atopik Dermatit

Atopik dermatitli hastaların lezyonel ve perilezyonel bölgeden alınan örneklerinde LTB4 ve PGE2, biyolojik olarak aktif düzeylerde saptanmasına rağmen, aynı hastaların lezyonsuz deri örneklerinde normal düzeylerde bulunmuştur. Atopik dermatitli hastalardan alınan lökositlerde artmış LTB4 ve LTC4 sentezi rapor edilmiştir. Normal kontrollere göre nötrofillerden spontan LTB4 ve LTC4 salınımı, atopik dermatitli hastalarda üç kat daha fazladır. Ayrıca serum LTB4 düzeylerinde de artış mevcuttur. Şiddetli atopik dermatitli hastalar, orta-hafif atopik dermatitli hastalar ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında, alınan PMNL ve periferik kan mononükleer hücrelerinde LTA4 hidrolaz aktivitesinin belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Orta ve şiddetli atopik dermatitli hastalarda klinik iyileşme sonrası PMNL'de LTA4 hidrolaz aktivitesinde azalma bildirilmiştir². Klasik tedavi protokolüne cevap vermeyen atopik dermatitli hastalarda lökotrien antagonistlerinin kullanılması sonucu kısmen ya da tamamen iyileşmenin bildirildiği yayınlar da mevcuttur²¹⁻²³.

Bütün bunlar, bir araya getirildiğinde lökotrienlerin atopik dermatitle yakından ilişkili olduğu fikri desteklenmektedir². Bununla birlikte, şiddetli alevlenme gösteren atopik dermatitli hastalarda artmış idrar LTE4 düzeyinin saptanamamış olması²⁴ ve geniş plasebo kontrollü çalışmaların bulunmaması, bu ilişkinin desteklenmesinde ileri araştırmaların gerekli olduğu kanısını uyandırmaktadır.

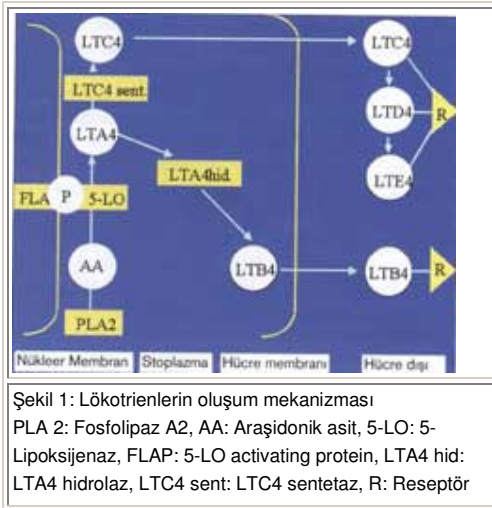
Ürtiker

Sağlıklı insan derisinde, intradermal lökotrien injeksiyonu sonucu uzamış ödem ve hiperemi cevabı meydana gelir². Peptid-lökotrienler, molar bazda histaminle karşılaştırıldığında, ürtikeryal plak oluşumunda 100 kat daha potenttir⁸. Kronik idiopatik ürtikerli hastalara ve normal kişilere intradermal LTC4, LTD4, LTE4 injeksiyon sonrası gelişen deri cevabında bir farklılık saptanmazken¹², otolog serum deri testi pozitif olan kronik ürtikerli hastaların serumlarının, deri testi negatif olan hastalara göre histamin salınımında anlamlı artışla birlikte peptid lökotrienlerin de 'de novo' üretilmesini indüklediği rapor edilmiştir²⁵. Tedaviye dirençli bazı kronik ürtikerli hastalarda anti-lökotrien ajanların kullanılması sonucu klinik iyileşmenin bildirildiği yayınlar da mevcuttur²⁶⁻³¹. Bununla birlikte, kronik ürtiker tedavisinde anti-lökotrien ajanların rolünün belirlenmesinde, kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığında yapılan çalışmalarda lökotrienlerin sentezini inhibe eden prostasiklin seviyeleri düşük olarak bulunmuştur³²⁻³³. İrkeç ve arkadaşları, Behçetli hastalarda LTC₄ düzeylerini yüksek bulmuş ve bunun küçük damar endotelinde lökositlerin yapışmasına, dolayısıyla agregasyonda genişlemeye sebep olarak vaskülitin başlamasından sorumlu olabileceği fikrini öne sürmüşlerdir³⁴. Başka bir çalışmada kolşisin kullanımını takiben, LTC₄ düzeylerinde anlamlı bir düşüş ve hastaların mukokutanöz bulgularında azalma rapor edilmiştir³⁵.

Sonuç olarak etyopatogenezi tam olarak ortaya konamamış inflamatuvar deri hastalıklarının bazı tedaviye dirençli vakalarında, lökotrien antagonistlerinin kullanımı sonucu klinik iyileşmenin rapor edilmesi, bu hastalıkların etyolojisinde lökotrienlerin rolünü düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu ilişkinin desteklenmesi ve anti-lökotrien ajanların deri hastalıklarındaki etkinliğinin gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

1. Pentland AP. Arachidonic Acid Metabolism. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM. Dermatology In General Medicine. McGraw Hill Company, 1998: 432-441.
2. Iverson L, Kragballe K. Eicosanoids In Inflammatory and Immunological Skin Disorders. In: Bos JD. Skin Immune System. CRC Press LLC, 1997: 227-237.
3. Mungan, D. Astma tedavisinde lökotrien sentez inhibitörleri & reseptör antagonistleri. Tbc & Toraks Dergisi 1999; 47: Ek 1: 5-15.
4. Taylor GW, Black P, Turner N et al. Urinary leukotriene E4 after antigen challenge and in acute asthma and allergic rhinitis. Lancet 1989, 333: 584-8.
5. Voorhes JJ. Leukotrienes and other lipoxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. Arch Dermatol 1983;119: 541-547.
6. Brain SD, Camp R, Dowd P et al. The release of leukotriene B4-like material in biologically active amounts from the lesional skin of patients with psoriasis. J Invest Dermatol 1984; 82: 202-204.

7. Ford Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV et al. Leukotriene B, a potent chemotactic and aggregating substance released from polymorfonuclear leukocytes. *Nature* 1980; 286: 264-5.
8. Lewis RA, Austen KE, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-55.
9. Camp R, Jones RR, Brain SD et al. Production of intraepidermal microabscesses by topical application of leukotriene B4. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 202-4.
10. Holgate ST, Bradding P, Sampson PA. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: New directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1-13.
11. Leff JA. Leukotriene modifiers as novel therapeutics in asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1998; 28 (Suppl 5): 147-153.
12. Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW et al. Skin responses to intradermal histamin and leukotrienes C4, D4 and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 759-765.
13. Black AK, Camp RD, Mallet AI et al. Pharmacologic and clinical effects of lonapalene (RS 43179), a 5-lipoxygenase inhibitor, in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 50-4.
14. Kragballe K, Herlin T. Benaxoprofen improves psoriasis. A double blind study. *Arch Dermatol* 1983; 119: 548-52.
15. Degreef H, Dockx P, De Doncker P et al. A double-blind vehicle controlled study of R 68 151 in psoriasis: a topical 5-lipoxygenase inhibitor. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 751-5.
16. Van de Kerkhof PCM, Pelt H, Lucker GP et al. Topical R-85355, a potent and selective 5-lipoxygenase inhibitor, fails to improve psoriasis. *Skin pharmacol* 1996; 9: 307-11.
17. de Jong EMGJ, Vlijmen-Willems IMJJ, Scholte JC et al. Clinical and biochemical effects of an oral leukotriene biosynthesis inhibitor (MK886) in psoriasis. *Skin Pharmacol* 1991; 4: 278-85.
18. van Pelt JPA, de Jong EMGJ, Seyger MM et al. Investigation on a novel and specific leukotriene B4 receptor antagonist in the treatment of stable plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 396-402.
19. Mommers JM, van Rossum MM, Kooijmans-Otero ME et al. VML 295 (LY-293111), a novel LTB4 antagonist, is not effective in the prevention of relapse in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 259-266.
20. Camp RDR. Do eicosanoids have a future in dermatology? *Clin Exp Allergy* 2000; 25: 159.
21. Carucci AJ, Washenik K, Weinstein A et al. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 785-786.
22. MacDowell-Carneiro AL, Hurtado RC; Bellanti JA. Improvement of atopic eczema with a leukotriene inhibitor: a new therapeutic use? [abstract] *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 119.
23. Woodmansee DP, Simon AR. A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 548-552.
24. Sansom JE, Taylor GW, Dollery CT. Urinary leukotriene E4 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 790-791.
25. Wedi B, Novacovic V, Koerner M et al. Chronic urticaria serum induces histamin release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression-Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 552-560.

26. Ellis HM. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 876-877.
27. Chu TJ, Warren MS. Zafirlukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria- a case series.(abstract) *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (suppl): S155.
28. Norris JG, Sullivan TJ. Leukotriene and cytokines in steroid dependant chronic urticaria. (abstract) *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (suppl): S128.
29. Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 101: 572.
30. Bensch G, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(4): 348.
31. Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000; 55: 203-4.
32. Hızlı N, şahin G, şahin F et al. Plasma prostacyclin levels in Behçet's disease (letter). *Lancet*, 1985; 22:1454.
33. Kansu E, şahin G, şahin F et al. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behçet's disease (letter). *Lancet*, 1986; 15: 1154.
34. ırkeç C, Ercan S, ırkeç M. Lökotrienler ve Nörolojik Hastalıklar. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 1989; 23: 342-347.
35. Gürer AM, Keskin N, Gülekon A et al. Arachidonic acid metabolites and colchicine in Behçet's Disease. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1991; 43: 257-259.