

LÖKOTRIENLER; OLUŞUMLARI VE KLİNİK PATOLOJİDEKİ ÖNEMLERİ*

Mehmet Melli**

İlk defa 1930 da «Archives Internal Medicine» de Harkavy tarafından astmalıların balgamında spazmojenik aktivitenin olduğu bildirildi (1). Kellaway ve çalışma arkadaşları, «ani tip» hipersensitivite reaksiyonlarında düz kasları histaminden daha yavaş kasan bir maddenin oluştuğunu bildirdiler (2). Histamin-1 reseptör blokörleriyle bu maddenin etkisinin önlenememesi de (3) bu maddenin ani tip hipersensitivite reaksiyonlarında oluşan histaminden farklı bir madde olduğunu gösteriyordu. Adı geçen maddeye, etkisi gözönüne alınarak SRS-A (Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis) adı verildi. 1970 li yıllarda ilerleyen çalışmalar bu maddenin kimyasal yapısını tam olarak aydınlatmıştı. Bu madde yapısında kükürt atomu içeriyordu (4). Oldukça polar lipid, asidik ve molekül ağırlığı 700 ün altındaydı (5).

SRS-A NİN KAYNAĞI

Gerek prostaglandinlerin (6,7) ve gerekse nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAI) (8,9,10) SRS-A oluşumuna etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından bildirildi. B. Jakschik ve C. W. Parker 1976 da SRS-A'nın araşidonik asitten oluştuğunu düşündüren kanıtlarını bildirdiler (11).

Bu grup çalışmalarını sıçan periton mast hücreleri ve sıçan bazofilik lösemi hücrelerinde yaptılar ve kalsiyum iyonoforu A 23187 nin bu hücrelerde SRS-A oluşumunu arttırdığını gösterdiler. Bu grup aşağıdaki 3 bulguya dayatarak araşidonik asidin SRS-A için muhtemelen prekürsor olabileceğini öne sürdüler.

1. Araşidonik asit antogonisti olan 5,8,11,14-eikosatetraynoik asid (ETYA) SRS-A cevaplarını büyük ölçüde inhibe etmekteydi.
2. A 23187 aktivasyonu ile oluşan SRS-A oluşumu ekzojen araşidonik asid ilâvesiyle artmaktaydı.
3. A 23187 den sonra C^{14} araşinodik asid radyoaktivitesi SRS-A da tespit edilebilmekteydi.

* 11.3.1982 günü A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalında seminer olarak takdim edilmiştir.

** A.Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Yine bu grup (12) ve diğer gruplar tarafından (13) arasıdonik asitle inkube edilen sıçan periton mast hücreleri ve sıçan bazofilik lösemi hücrelerinde, A 23187 aktivasyonu ile oluşan SRS-A oluşumunun arttığı gösterildi. İn vitro koşullarda A 23187 aktivasyonu ile oluşan SRS-A, fizikokimyasal ve farmakolojik yönden, sıçanlarda, immün kompleksler, nötrofiller ve kompleman yoluyla oluşan SRS-A (14,15) ile aynı bulundu.

Morris, Piper ve çalışma arkadaşları ultraviyole absorpsiyon spektrum tekniğiyle sensitize kobay akciğerinden UV absorpsiyon maksimumu 280 nm olan purifiye SRS yi elde ettiler (16). Daha sonra Borgeat ve Samuelsson yine bir arasıdonik asid metaboliti olan 5,12 dihidroksieikosatetraenoik asidi (LTB₄) identifiye ettiler (17). Murphy, Hammarström ve Samuelsson fare mastositom hücrelerinin iyonoforla aktivasyonu sonucu oluşan bir SRS ürünü, 5-Hidroksi, 6-S-glutathion-7,9,11,14-eikosatetraenoik asidi (LTC) tarif ettiler (18). Daha sonraları çeşitli araştırma grupları tarafından daha aktif bir spazmojen olan 5-hidroksi-6 sulfido-sisteinil-glin-eikosatetraenoik asid (LTD) tarif edildi (19). LTD nin 6-sulfido-sistein metaboliti olan 5-hidroksi-6-sulfidosistein-eikosatetraenoic asid (LTE) daha sonra tarif edildi (20). Bu grup içinde son tarif edilen madde LTF dir (21).

Araşidonik asidden SRS ürünleri, Lipoksijenaz enzimi aracılığıyla olmaktadır (22). (Tablo 1). Araşidonik asitten lipoksijenaz enzimi aracılığıyla ilk olarak hidroperoksieikosatetraenoik asit (HPETE) oluşmakta ve HPETE den de hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) ve 5,6-oksido-7,9,11,14-eikosatetraenoik asit (LTA) oluşmaktadır. LTA dan ise LTB ve SRS ürünleri yani LTC, LTD, LTE ve LTF oluşmaktadır. Araşidonik asitten lipoksijenaz enzimi aracılığıyla oluşan ürünler arasında SRS aktivitesi taşıyan 4 lökotrienden başka, (LTC, LTD, LTE ve LTF) LTA, LTB ile HPETE ve HETE bulunmaktadır.

Lökotrienler, moleküldeki çifte bağ sayısına göre adlandırılmaktadır. İlk defa LTA, LTB, LTD, LTE, LTF olarak isimlendirilen lökotrienlerin moleküllerinde 4 çift bağ ihtiva ettikleri ve dolayısıyla LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTE₄ ve LTF₄ oldukları anlaşılmıştır. Samuelsson ve Hammarström tarafından lökotrienler için tekliif edilen isimlendirme, tablo 2 de görülmektedir (23).

NONSTEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN (NSAİ) LİPOKSİJENAZ SİSTEMİNE ETKİLERİ :

1971 yılında J.R. Vane'in «Nature» de (24), aspirin ve aspirin benzeri ilaçların PG sentezini inhibe ettiğini yayınlamasından sonra gözler inflamasyonda prostaglandinlerin etkilerine ve analjezik antiinflamatuvar ilaçların PG sentezine etkilerine çevrildi.

Gerçekten bu grup ilaçlar gerek invitro ve gerekse invivo koşullarda PG sentezini inhibe ediyorlardı. Prostaglandin sentezindeki bu inhibisyon, inflamasyon-

daki yararlı etkilerine paralel gidiyordu. Mesela inflamasyonda bir parametre olarak ödem ele alınırsa, bu grup ilaçların etkisiyle PG sentezinde azalmaya paralel ödemde de azalma oluyordu (25). İnflamasyonda bir parametre olarak lökosit migrasyonu alındığı zaman çeşitli ilaçların PG sentezini inhibe etmeleriyle, lökosit migrasyonunu inhibe etmeleri arasında bir korelasyon olmadığı gözlemlendi (26).

1977 de Ford-Hutchinson ve çalışma arkadaşları «sponge implantasyon» tekniğiyle oluşturdukları invivo inflamasyon modelinde indometasin, flurbiprofen ve benoxaprofen'in PG sentezini ve lökosit migrasyonunu inhibe edici etkilerini mukayese ettiler (27). İndometasin ve flurbiprofen invitro ve invivo PG sentezini kuvvetle inhibe ediyordu. Buna karşılık lökosit migrasyonunu inhibe edici etkileri aynı dozda çok daha azdı. Buna karşılık benoxaprofen PG sentezini daha zayıf bir inhibitörüydu, fakat PG sentezi inhibisyonu, lökosit migrasyonu inhibisyonu birbirine paralel gidiyordu. Otörler antiinflamatuvar ilaçların PG sentez inhibisyonu ve lökosit migrasyonu inhibisyonundaki bu değişik etkilerini, bu ilaçların birbirinden bağımsız iki antiinflamatuvar etkileri olduğu şeklinde yorumladılar. Eakins ve Higgs grubu, carrageeninle oluşturdukları akut inflamasyonda indometasin ve BW 755 C nin PG sentezi ve lökosit migrasyonu üzerine olan etkilerini araştırdılar (28). İndometasin, düşük dozlarda (0,5-1.0 mg/Kg) lökosit migrasyonunu belirgin olarak arttırdığı halde, (normalin % 174.9 ± 14.0 ü) yüksek dozlarda (2-16 mg/Kg) lökosit migrasyonunu belirgin olarak azaltmaktadır. (normalin % 39.0 ± 9.6 sı) Buna karşılık BW 755 C lökosit migrasyonunu önlediği dozlarda, PG sentezini de inhibe etmektedir. Bunun ötesinde 0,5 mg/Kg indometasinle birlikte BW 755 C verilirse, lökosit migrasyonunda bir artış olmamaktadır. Otörler, siklooksijenaz aktivitesini inhibe etmek için yeterli düşük doz indometasin'den sonra lökosit migrasyonunun artmasını, siklooksijenaz yolağının inhibe edilmesiyle kemo-taktik olan lipoksijenaz yolağına yeterli substratın sağlanması şeklinde yorumlanmışlar, yüksek doz indometasinle siklooksijenaz yolağından başka lipoksijenaz yolağına da inhibe edildiğini ve bu nedenle lökosit migrasyonunun azaldığını ileri sürmüşlerdir. Keza düşük doz indometasin'in oluşturduğu lökosit migrasyonu artışının BW 755 C le geri döndürülmesini de bu teorilerinin bir kanıtı olarak ileri sürmüşlerdir. Benoxaprofen hem siklooksijenaz ve hem de lipoksijenazı eşit olarak inhibe ettiği için (29) PG sentezini önlediği dozlarda lökosit migrasyonunu da önlemektedir.

Adcock ve çalışma arkadaşları kobay trakea kasında yaptıkları çalışmalarında da bu teoriyi destekler kanıtlar ileri sürmüşlerdir (30). Histamin ve diğer bazı spazmojenlere karşı kobay trakea kasının verdiği cevap indometasin ön tedavisiyle artmaktadır. Bu grup hem siklooksijenaz ve hem de lipoksijenazı inhibe eden CLI [3-amino-1-(P-(clorophenyl)-2-pyrazoline] ve BW 755 C ön tedavisinin kobay tra-

kea kasında histamin doz-cevap eğrisini etkilemediği halde, indometasin ön tedavisiyle histamin cevabında olan artmayı tamamiyle geri döndürdüğünü göstermişlerdir. Bu grup da yorumlarında, indometasin ön tedavisiyle siklooksijenaz yolağının inhibe edilmesiyle lipoksijenaz yolağının aktive olduğunu ve histamin cevabındaki artışın lipoksijenaz yolağının aktivasyonuna bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Düşük doz indometasinin sensitize kobay akciğerinden SRS-A salınımını provoke ettiği gösterilmiştir (31). Hamberg kobayın çeşitli organlarının hücre kültüründe, TxB₂ ve HETE miktarlarını ölçmüş ve hücre kültürü şartlarında da indometasin'in lipoksijenaz ürünleri yapımını arttırdığını göstermiştir (32).

Çeşitli otakoidlerin son ürünlerinin kendilerini oluşturan enzim aktivitesi üzerine etkileri olduğu bilindiğinden lipoksijenaz ürünlerinden birinin, araşidonik asitten bu ürünleri oluşturan lipoksijenaz enzim aktivitesine bir etkisi olup olmadığı çeşitli araştırmacılar tarafından araştırıldı. HETE nin lipoksijenaz aktivitesini etkilemediği sensitize kobay akciğerinde gösterildi (31). Buna karşılık Adcock ve çalışma arkadaşları, hidroperoksi yağ asitlerinin yine kobay akciğerinden anafilaktik mediatörlerin salınımını arttırdıklarını gösterdiler (33). HPETE nin artmasıyla pozitif bir feedback etkisiyle lipoksijenaz aktivitesi de artmaktadır. HPETE'nin artması ise HPETE yi HETE ye çeviren peroksidaz enziminin inhibisyonuyla mümkün olabilir.

MARVIN SIEGEL ve çalışma arkadaşları 1979 da yayınladıkları bir makalede, aspirin, indometasin ve sodyum salisilatın araşidonik asitle inkube edilmiş insan platelet homojenatlarında HETE miktarını azalttığı halde, HPETE miktarını arttırdığını gösterdiler (3). Yine aynı grup 1980 yılında insan platelet sitozollerinde aspirin, indometasin, sodyum salisilat, fenil butazon, ibuprofen, raproxen ve sulindac'ın HPETE seviyesini artırıp, HETE seviyesini azalttığını, buna karşılık asetaminofen ve fenasetinin böyle bir etkileri olmadığını gözlemlediler (35). Yine bu çalışmalarında araşidonik asitle inkube edilmiş kısmen purifiye lipoksijenaz/peroksidaz fraksiyonunun indometasinle inkube edilmezken daha fazla HETE ve daha az HPETE oluşturduğu, halbuki indometasin varlığında daha fazla HPETE ve daha az HETE oluşturduğunu gösterdiler. Yalnız plateletlerde bu ilaçlar HPETE'yi HETE'ye çeviren peroksidaz enzimini siklooksijenazı inhibe ettikleri gibi irreversibl değil, reversibl olarak inhibe etmektedirler. Buna karşılık sıçanların carrageenanla oluşturulmuş plorizlerinde, eksudadan elde edilen nötrofillerde, aspirin ve indometasin'in lipoksijenaz enzimini hücre kültürü şartlarında irreversibl olarak inhibe ettikler gösterilmiştir (36). Yine aynı çalışmada carrageenan enjeksiyonundan 30 dakika önce oral aspirin veya indometasin verilmiş ve daha sonra eksudadan elde edilen nötrofillerde yapılan ölçümlerde hem lipoksijenaz metaboliti olan 15-HETE ve 11-HETE nin ve hem de siklooksijenaz metaboliti olan HHT (12-hidroksi-5,8,10-heptadekatrienoik asit) miktarının ilaç almayan gruba göre be-

lirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir (36). Yalnız bu çalışmada yapılan ölçümlerde gerek 11-HPETE ve gerekse 12-HPETE saptanamamıştır. Otörler bu bulguyu non-steroidal antiinflatuvar ilaçların insan plateletlerinde doğrudan doğruya HPE-TE peroksidaz aktivitesi üzerine etkili oldukları halde, sıçan nötrofillerinde direkt olarak lipoksijenaz aktivitesini bloke ettikleri şeklinde yorumlamışlardır.

Analjezik antiinflatuvar ilaçların HPETE miktarını arttırmalarının antiinflatuvar etkileriyle bir ilişkisi olabilir mi? HPETE nin prostasiklin (PGI_2) sentezini önlediği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (37,38). Artan HPETE nin PGI_2 sentezini önlemesi ve antiinflatuvar etkilerinde bu inhibisyonun etkisi olduğu düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda PGI_2 nin sıçan pençesinde carrageenin injeksiyonuyla oluşan ödemi ve serotonin, bradikinin ve histaminle oluşan vasküler permeabilite artışını potansiyalize ettiği gösterilmiştir (39). Fakat bu grup ilaçlar siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak bloke ettikleri için PGI_2 sentezinin azalması beklenen bir olaydır.

İşin ilginç yanı, Bragt ve Bonta carrageenin injeksiyonuyla oluşturulan sıçanların granülamatoz inflamasyonunda indometasinin PGE_2 , PGF_2 TxB_2 , HHT ve HETE miktarını anlamlı bir şekilde azalttığı halde PGI_2 metaboliti olan 6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ miktarını etkilemediğini göstermiştir (40).

Buna benzer paradoksal bir etki de sodyum salisilat da gözükmektedir. Sodyum salisilat invitro hücre kültürü şartlarında PG sentezini etkilememekle birlikte (41,42) inflamasyonda faydalı etkisi dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalarda sodyum salisilatın invivo PG sentezini azalttığı gösterilmiştir (24). Sodyum salisilatın siklooksijenaz üzerine inhibitör bir etkisi olmadığına göre invivo koşullarda hangi mekanizmayla PG sentezini önlemektedir? Sodyum salisilat da lipoksijenaz sisteminde diğer antiinflatuvar ilaçlar gibi etki göstermekte ve HPETE miktarını arttırmaktadır (34,35). HPETE nin plateletlerde araşidonik asidden prostaglandinler ve TxA_2 nin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (43). Invitro koşullarda PG sentezi üzerine bir etkisi olmayan sodyum salisilat'ın invivo koşullarda HPETE miktarını artırarak PG sentezini inhibe ettiği düşünülebilir.

Analjezik antiinflatuvar ilaçların etkisiyle HETE miktarı azalmaktadır (34, 35). Bu azalmanında antiinflatuvar etkide bir rolü olduğu düşünülebilir. HETE lökositler için kemotaktiktir (44). Yalnız unutmamak gerekir ki HETE den başka LTB_4 de lökositler için HETE den daha çok potent kemotaktiktir (45) ve analjezik antiinflatuvar ilaçların etkisiyle artan lipoksijenaz aktivitesi nedeni ile LTB_4 miktarının artması beklenir.

Aspirin ve indometasin'e karşı akut allerjik reaksiyonlar tarif edilmiştir. Bu tür reaksiyonlarda artan HPETE nin lipoksijenaz sistemini aktive ederek anafilaktik mediyatörlerin salınımını artırması önemli bir faktör olabilir (46).

LÖKOTRIENLERİN KLİNİK PATOLOJİDEKİ ÖNEMLERİ :

Lipoksijenaz ürünlerinin değişik biyolojik etkileri vardır. Giriş kısmında da belirtildiği gibi 1930 yılında Harkavy tarafından astmalıların balgamında spazmojenik aktivitenin bildirilmesinden sonra bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu nedenle lökotrienlerin ilk bilinen etkisi olarak spazmojenik etkisini kabul etmek gerekir.

Bu konuda, invitro ve invivo çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kobay akciğer parankimal striplerinde yapılan bir çalışmada 100 mikromol histaminin oluşturduğu kontraktıl cevabın % 50 si, 1×10^{-8} M LTC, 2×10^{-8} M 11-trans LTC, 6×10^{-11} M LTD, 4×10^{-9} M 11-trans LTD, 3×10^{-9} M LTE ve 5×10^{-8} M 11-trans LTE ile oluşmuştur. Aynı çalışmada, aynı doz histaminin oluşturduğu kontraktıl cevabın 2/3 ünü elde etmek için 4×10^{-8} M LTC, 6×10^{-8} M 11-trans LTC, 3×10^{-9} M LTD, 10^{-8} M 11-trans LTD, 8×10^{-9} M LTE ve 10^{-7} M 11-trans LTE gerekmiştir (20). Lökotrienler akciğer parankiminde çok etkili olmalarına karşılık santral hava yollarında (traken, ana bronşlar) aynı etkiyi göstermemektedir. Yine invitro olarak kobayda yapılan bir çalışmada, LTC-1 ve LTD trakea kasında histaminden yaklaşık olarak 30-100 kere daha aktif bulunmuştur. Adı geçen iki lökotrienin aktivitesi arasında bir fark gözlenmemiştir. Buna karşılık kobay akciğer parankiminde LTD histaminden 20.000 kere ve LTC-1 de 200 kere potent bulunmuştur (47). Kobayda, trakea kasının aksine akciğer parankimi gözönüne alındığında LTD, LTC-1 den 100 kere daha aktif bulunmuştur.

İnvivo yapılan çalışmalarda hem anestezi altındaki hayvanlarda ve hem de anestezi almamış hayvanlarda LTC-1 ve LTD nin akciğer konduktansını (hava iletkenliğini) ve akciğer kompliansını (genişleme yeteneği) azalttıkları gözlenmiştir (47). Lökotrienlerin akciğer mekaniği üzerine olan etkilerinin anesteziye edilmemiş, şuurlu hayvanlarda da görülmesi, etkinin anestezinin solunum sistemi üzerine olan olumsuz etkisiyle bir ilgisi olmadığını göstermektedir.

Maymunlarda yapılan çalışmalarda da LTC₄ ün hem invitro olarak çalışılan maymun trakea kasma ve hem de akciğer mekaniğine etkisi olduğu bulunmuştur (48). Bu türde LTC₄, histaminden 100 kat daha aktif bulunmuştur. Ayrıca histamin ve LTC₄ ün akciğer mekaniğine etkilerinin değişik olduğu gözlenmiştir. Histaminin akciğer mekaniğine olan etkilerinin kısa süreli olmasına karşılık LTC₄ ün etkileri hem daha uzun süreli ve hem de şiddetli olmaktadır. Yalnız pulmoner direnç üzerine LTC₄ ün etkisinin çok hafif olmasına karşılık, histamin pulmoner direnci belirgin olarak arttırmaktadır. Bu da histaminin etkisinin daha çok santral hava yollarında olmasına karşılık, LTC₄ ün daha çok akciğerin periferik hava yollarına etki ettiğinin bir delilidir.

Lökotrienlerin insanda solunum sistemine etkiler nedir?

İnvitro ameliyatla çıkarılan akciğer parankimi ve bronşlarda yapılan çalışmalarda LTC ve LTD nin akciğer parankiminde doz bağımlı kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir (49). Yalnız lökotrienlerle akciğer parankiminde maksimum kontraksiyon elde edilememekte ve kontraksiyon geç başlamaktadır. Bu invitro çalışmanın ötesinde akciğer hastalığı olmayan gönüllülerde LTC nin etkisi araştırılmıştır (50). İnsanda LTC nin bronkokonstriktör etki bakımından relatif molar potensi histaminden 600-9500 defa daha fazla bulunmuştur. Histaminin etkisi inhale edildikten yaklaşık 3 dakika sonra maksimuma çıkmakta ve yaklaşık 10-11 dakika sonra da kaybolmaktadır. LTC nin etkisi ise yavaş başlamakta ve belirgin bronkokonstriktör etki 10. dakika da gözükmekte ve bu etki 21-30 dakika devam etmektedir. Ayrıca LTC verilmesiyle, histamin inhalasyonunda olduğu gibi öksürük ve «at sesi» gibi üst solunum yolu iritasyon belirtileri görülmemektedir.

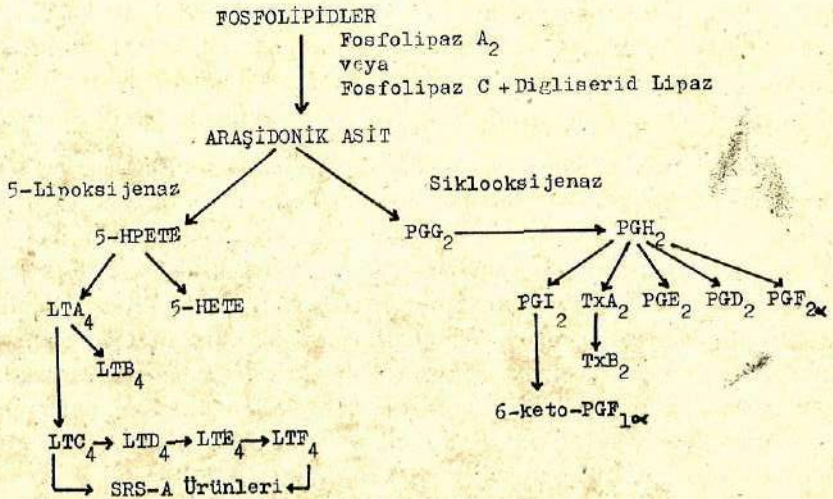
Ani tip hipersensitivite reaksiyonlarında bronkokonstriksiyonla birlikte mukus sekresyonunda da artış olmaktadır. Acaba lökotrienlerin mukus sekresyonu üzerine bir etkileri var mıdır? İnvitro mukus sekresyonunu incelemek için bir metod geliştirilmiştir. Bu metodda solunum yolu hücre kültürleri kullanılmakta ve kültür ortamına konulan işaretli aminoşekerlerden oluşan glikoprotein ölçülmektedir. (11). Çeşitli kimyasal maddeilerin mukus sekresyonu üzerine olan etkileri, oluşan işaretli glikoprotein ölçülerek değerlendirilmektedir. Bu metod kullanılarak yapılan çalışmalarda gerek LTC, ve gerekse LTD, ün mukus sekresyonunu pikomolar konsantrasyonlarda arttırdıkları ve daha önce çalışılan histamin ve çeşitli prostaglandinlerden çok daha potent oldukları bulunmuştur (52).

Lökotrienlerin kardiyovasküler sistemle ilgili en belirgin etkileri hipotansiyon yapmalarıdır. Maymunda LTC, (48), kobayda ise LTC-I ve LTD (47) hipotansiyon oluşturmaktadır. Anestezi almamış, şuurlu hayvanlarda hipertansif faz oluşmasına karşılık, anestezi altındaki hayvanlarda bu faz oluşmamaktadır. Bu da hipertansif fazın bir refleks cevap olduğunu düşündürmektedir.

Lipoksijenaz ürünlerinin hipotansif etkisinden başka vasküler permeabilite üzerinde ve mikrovasküler olaylarda çeşitli etkileri vardır. LTB₄ ün tek başına intradermal injeksiyonuyla tavşan, kobay ve sıçanlarda ne eksüdasyon ve ne de vazodilatasyon yapmadığı gözlenmiştir (13). Buna karşılık LTB₄, PGE₂ gibi vazodilatör bir maddeyle birlikte enjekte edilirse plazma eksüdasyonunu anlamlı bir şekilde arttırmaktadır. PGE₂ de tek başına anlamlı bir eksüdasyona neden olmaktadır. Eğer LTB₄ bradikininle birlikte verilirse, bradikinin oluşturduğu eksüdasyonu belirgin olarak arttırmaktadır. LTB₄ ün bu etkisi Wedmore ve Williams tarafından ileri sürülen kemotaktik ajanların vasküler permeabilitenin mediatörü olduğu hipotezine uygun düşmektedir (54). LTB₄ gibi formylmethionyl peptidler ve

komplemanın C5a fraksiyonu da vasküler permeabilite üzerine aynı etkiyi yapmaktadır.

LTB₄ ün tek başına vasküler permeabilite üzerine bir etkisi olmamasına karşılık SRS-A ürünlerinden LTC₄ ve LTD₄ ün çalışılan çeşitli deney hayvanlarında değişik etkileri bulunmuştur. LTC₄ kobay ve sıçanlarda bradikinine eşdeğerde vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır. LTD₄ ün vasküler permeabiliteyi artırıcı etkisi kobaylarda LTC₄ den 10 kat fazla olmasına karşılık sıçanlarda bu etkinlik LTC₄ ile aynıdır. Tavşanlarda ise ne LTC₄ ne de LTD₄ ün vasküler permeabilite üzerine bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (55).



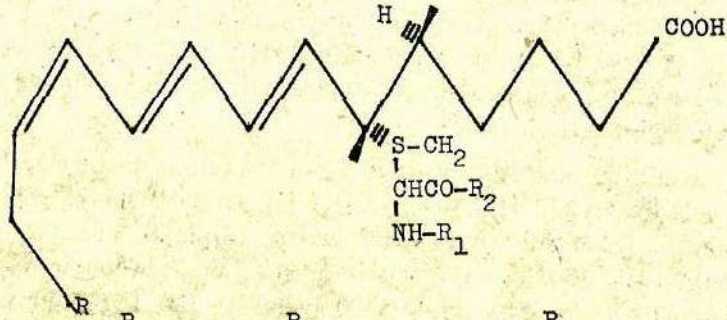
Tablo : 1 - Araşidonic asitten lipoksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerinin etkisiyle oluşan metabolitler (Referans 22 den adapte edilmiştir).

5-HPETE : 5-Hidroperoksieikosatetraenoik asit 5-HETE : 5-Hidroksieikosatetraenoik asit
PG : prostaglandin LT : Lökotrien PGI₂ : Prostaglandin TxA₂ : Tromboksan A₂

İnvivo mikrovasküler olayları incelemek için iyi bir preparat olan hamster yanak kesesinde lökotrienlerin çeşitli parametrelere etkisi incelenmiştir (56). Gerek LTC₄ ve gerekse LTD₄ önce arteriollerde geçici vazokonstriksiyona neden olmakta ve bunu postkapiller venüllerden makromoleküllerin ekstrasvazasyonu izlemektedir. LTB₄ ün bu çalışmada ne vazokonstriksiyon ve ne de vasküler permeabilite artışı yapmadığı saptanmıştır. LTB₄ etkisiyle postkapiller venüllerin endotelinde geçici lökosit adhezyonu olmaktadır. Maymunlarda LTC₄ enjeksiyonuyla oluşan lökopeni de bu mekanizmanın bir etkisi olabilir (48).

Çeşitli allerjik olaylarda Lökotrienler salgılanmaktadır (2,7,16). Lökotrienler invivo ve invitro çalışmalarda, çalışılan çeşitli hayvan türleri ve insanda bronko-konstriksiyona neden olmakta (20,47,48,49,50), ayrıca invitro çalışmalarda mu-

kus sekresyonunu arttırmaktadırlar (52). Lökotrienlerin bu etkisi histaminden 200-20.000 kere daha kuvvetlidir (56) ve etkileri santral hava yollarından çok periferik hava yollarını ilgilendirmekte, (19,47,48,57) geç başlamakta ve uzun süreli olmaktadır. Lökotrienlerin kan basıncı (47,48) ve vasküler permeabilite üzerine olan (53,54,55,56) etkileri de gözönüne alınırsa, anafilaktik olaylarda bilinen endojen maddeler arasında en muhtemel mediatör gibi gözükmektedirler.



	R_1	R_2	R
LTC ₃	Glu	Gly	C ₇ H ₁₅
LTC ₄	Glu	Gly	C ₇ H ₁₃ (n-6)
LTC ₅	Glu	Gly	C ₇ H ₁₁ (n-3)
LTD ₃	H	Gly	C ₇ H ₁₅
LTD ₄	H	Gly	C ₇ H ₁₃ (n-6)
LTD ₅	H	Gly	C ₇ H ₁₁ (n-3)
LTE ₃	H	OH	C ₇ H ₁₅
LTE ₄	H	OH	C ₇ H ₁₃ (n-6)
LTE ₅	H	OH	C ₇ H ₁₁ (n-3)

Tablo : 2 - Lökotrienlerin kimyasal yapıları (Rerefans 23 den adapte edilmiştir).

Lökotrienlerin inflamasyonda da çeşitli etkileri vardır. Lökotrienlerin harioindeki lipoksijenaz ürünlerinden 5-HETE nin nötrofillerde motilite ve glukoz transportu üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. İnsan nötrofilleriyle yapılan çalışmalarda en belirgin 5-HETE ile omak üzere 8-HETE ve 11-HETE ile belirgin kemotaktik cevap gözlenmiştir (58). Keza kompleman ve formyl-methionyl peptidlerle oluşan kemotaktik cevap esnasında da gerek nötrofil dışında ve gerekse

nötrofil içinde HETE miktarı artmaktadır (59). Daha önceden lipoksijenaz inhibitörü olan nordihidroguairetik asitle (NDGA) (60) nötrofil kültürlerinin inkube edilmesi ise yalnız komplemanın veya formyl-methionyl peptitlerin oluşturduğu kemotaksiyi önlemekle kalmamakta, aynı zamanda bu kemotaktik maddelerin oluşturduğu hücre içi ve hücre dışı HETE artışını da önlemektedir (59).

Lipoksijenaz ürünlerinin nötrofillerin diğer fonksiyonları üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Kompleman ve formyl-methionyl peptitlerin gerek β -glukoronidaz ve gerekse lizozim salınımını arttırdıkları halde 5-HETE ve 12-HETE nin β -glukoronidaz salınımını hiç etkilemedikleri, lizozim salınımını ise çok az etkiledikleri gösterilmiştir (58).

Aynı grup tarafından yapılan başka bir çalışmada yine insan nötrofilleri kullanılarak 5-12-di HETE nin yani LTB_4 ün 5-HETE ye göre çok daha aktif kemotaktik bir madde olduğu gösterilmiştir (45). LTB_4 ün invitro koşullarda insan nötrofilleri için maksimal kemotaktik cevabı 30 ng/ml konsantrasyonda göstermesince karşılık 5-HETE bu cevabı 1000 ng/ml, 11-HETE 10.000 ng/ml ve 12-HETE 20.000 ng/ml konsantrasyonlarında gösterilmişlerdir. Buna karşılık LTC_4 ün bu çalışmada kemotaktik etkisi olmadığı gözlenmiştir. 5-HETE nin lizozomal enzim salınımını üzerine etkisi olmamasına karşılık LTB_4 gerek β -glukorodinaz ve gerekse lizozim salınımını arttırmaktadır. Yalnız bu etki kompleman ve formyl-methionyl peptitlerle mukayese edilirse çok azdır. Tavşan nötrofillerinden, ortamda araşidonik asit mevcüdiyetinde lizozomal enzim salınımı olmaktadır. Bu salınım araşidonik asit antagonisti olan 5,8,11,14, eikosatetraynoik asitle önlenmektedir. Bu çalışmada enzim sekresyonundan sorumlu lipoksijenaz ürünü saptanmamıştır (61). İnvivo koşullarda carrageenin enjeksiyonuyla oluşturulan plöteziden toplanan eksüdalarda lizozomal enzim tayini yapılmış ve gerek β -glukuronidazın ve gerekse asit fosfatazın ilk 24 saatte belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (62). Lizozomal enzim seviyesindeki bu artış hücre ölümüne bağlı indirekt bir artış olarak kabul edilemez. Çünkü aynı çalışmada sitoplazmik bir enzim olan laktik dehidrojenaz seviyesinde bir değişiklik tesbit edilememiştir. Bu invivo inflamasyon modelinde denen indometasin, aspirin, fenilbutazon, flufenamik asid gibi antiinflamatuar ilaçlar lizozomal enzim sekresyonu üzerine bir etkide bulunmamışlardır. Bu sistemde bir lipoksijenaz inhibitörünün denenmesi, lipoksijenaz ürünlerinin etkisini göstermek bakımından ilginç olabilir.

Nötrofillerin haricinde eozinofil lökositlerde de lipoksijenaz sistemi iyi incelenmiştir. Yine insan eozinofillerinde kültür şartlarında yapılan çalışmalarda intrasellüler olarak en fazla, nötrofillerin aksine, 11-HETE bulunduğu fakat 5-HETE nin daha aktif olduğu gözlenmiştir (63). Eozinofillerde de, nötrofillerde olduğu gibi çeşitli kemotaktik ajanlarla (C_6 , formyl-methionyl peptidler) intrasellüler

HETE seviyesi artmaktadır. ETYA ve NDGA dan sonra hem eozinofil içi HETE seviyeleri ve hem de kemotaktik ajanların etkileri belirgin olarak azalmaktadır. Bu çalışmada HETE nin eozinofillerden lizozomal enzim salıcı bir etkisi görülmemiştir (63).

Gerek nötrofillerde ve gerekse eozinofillerde invitro kültür şartlarında lipoksijenaz inhibitörlerinden sonra intrasellüler HETE miktarının azalmasına paralel olarak çeşitli kemotaktik ajanların cevabının azalması ve dışarıdan uygulanan HETE ye normal cevabın alınması, lipoksijenaz ürünlerinin en azından nötrofil ve eozinofillerin migrasyonunda mediatör olduğunu düşündürmektedir.

İnsan polimorf lökositlerinde komplemanın kemotaktik fraksiyonunun d-glukoz'un hücre içine alınımını arttırdığı biliniyordu (64). Formyl-methionyl peptidlerin de bu etkisi saptanmıştır (65). Kemotaktik ajanların etkisinde lipoksijenaz ürünlerinin aracılığı düşürülerek yapılan çalışmalarda hem siklooksijenaz ve hem de lipoksijenaz inhibitörü olan ETYA nın ve sadece lipoksijenaz inhibitörü olan NDGA nın gerek formyl-methionyl peptidlerin ve gerekse arasıdonik asidin oluşturduğu d-glukoz transportunu inhibe ettiğini göstermiştir (65). Kemotaktik peptidlerin glüköz transportu üzerine olan bu etkileri de, lipoksijenaz ürünleri aracılığıyla olmaktadır.

Kobay nötrofilleriyle yapılan başka bir çalışmada kemotaktik peptidlerin nötrofil oksidatif cevabını stimüle etkileri, heksoz monofosfat şantını aktive ettikleri bildirilmiştir (66). Bu etkinin de ETYA ile önlenmesi, kemotaktik peptidlerin bu etkilerini de lipoksijenaz ürünleri aracılığıyla yaptıklarını göstermektedir.

Yalnız lipoksijenaz ürünlerinin membrandan d-glukoz transportunu aktive etmeleriyle, oksidatif metabolizmayı stimüle etmeleri birbirine bağımlı olaylar değildir. Kronik granülamatoz hastalıklarda membran stimulusuna karşı oksidatif metabolik cevabın olmamasına rağmen, d-glukoz transportunun stimüle edilebildiği gösterilmiştir (65).

Çeşitli prostaglandinlerin lenfosit bölünmesine olan etkileri üzerinde çok çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalarda prostaglandinlerin ve özellikle PGE_2 nin lenfosit çoğalmasında negatif bir etkisi olduğu saptanmıştır (67). Arasıdonik asid antagonisti olan ETYA ve spesifik lipoksijenaz inhibitörü olan NDGA ile yapılan çalışmalar, çeşitli mitojenlerle uyarılan lenfosit çoğalmasında bu maddelerin negatif etki yaptığını göstermiştir (68). Bu maddeler lipoksijenaz inhibitörü olduğu için lipoksijenaz ürünlerinin lenfosit çoğalmasında pozitif etkisi olduğu düşünülebilir. Fakat bu konuda spesifik lipoksijenaz ürünleriyle yapılan çalışmalar paradoksal sonuçlar vermektedir. $10^{-12}M$ konsantrasyondan LTD_4 ve LTE_4 mitojenle uyarılan lenfosit transformasyonunu inhibe etmiş ve ayrıca doku kültürlerinde antikor yapan hücrelerin oluşumunu inhibe etmiştir (69). Çeşitli lipoksijenaz ürün-

leri ve enzim inhibitörleriyle yapılacak çalışmalar herhalde konuya açıklık getirecektir.

Lipoksijenaz ürünlerinin çalışıldığı bir başka hücre tipiye sıçan mast hücreleridir (7). Bu hücrelerde ekzojen araşidonik asidden 5-HETE ve 12-HETE sentez edilmektedir. İşin ilginç yanı purifiye edilmiş 5-HETE ve 12-HETE nin mast hücrelerinden histamin salınımını arttırmasıdır. Aynı şekilde insan bazofillerinden gerek immünolojik ve gerekse nonimmünolojik mekanizmalarla olan histamin salgılaması yeni tarif edilen ve lipoksijenaz sistemi için spesifik inhibitör olarak kabul edilen 5,8,11 eikosatriyonik asitle (71) doz bağımlı bir şekilde azaltılmaktadır (72).

Lipoksijenaz sisteminin bahsedilen proinflatuvar etkilerinin ötesinde yine kendisi gibi proinflatuvar bir mediatör olan histamin salgılanmasını arttırması spesifik etkili ve toksik olmayan lipoksijenaz inhibitörlerinin klinik uygulamada etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Son olarak lipoksijenaz ürünlerinin kantitatif olarak değerlendirildiği iki çalışmadan bahsetmek istiyorum.

Bu çalışmalardan birisi psoriasisli hastalarda yapılmıştır. Bu hastalarda, hastalıklı bölgenin epidermisi normal bölgenin epidermisi ile mukayese edilirse daha fazla araşidonik asid, PGE_2 , PGF_2 ve 12-HETE ihtiva ettiği görülmüştür (73). Araşidonik asid seviyesindeki artışla PGE_2 ve PGF_2 artışı arasında bir korelasyon olmamasına karşılık, 12-HETE artışı arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Daha yeni yapılan çalışmalar, psoriasisli hastaların lezyonlu epidermislerinin, normal epidermisleriyle ve sağlam insanların epidermisiyle mukayese edildiği zaman daha fazla LTB_4 ihtiva ettiğini göstermiştir (74). Daha önce de bahsedildiği gibi LTB_4 , en kuvvetli kemokinetik ve kemotaktik özellik gösteren lipoksijenaz ürünüdür (45). Hem lipoksijenaz ve hem de siklooksijenaz inhibe eden benoxaprofenle psoriasisli hastalarda iyi sonuçlar alınmıştır (75).

İkinci çalışma ise artritli ve artrozlu hastaların sinoviyal sıvılarıyla, sinoviyal dokularında yapılmıştır (76).

Romatoid artritli ve spondiloartritli hastaların sinoviyal sıvısında LTB_4 miktarı noninflatuvar artropatilere nazaran yüksek bulunmuştur. Yine romatoid artritli hastaların sinoviyal dokularındaki 5-HETE seviyesi noninflatuvar artropatili hastalarla mukayese edilirse daha fazladır. Sinoviyal dokularda LTB_4 açısından bir farklılık bulunmamıştır. Sinoviyal sıvıda LTB_4 152 ± 157 ng/ml bulunmuştur. İn vitro çalışmalarda LTB_4 ün maksimal kemotaktik etkisini 30 ng/ml dozda gösterdiği düşünülürse (45), sinoviyal sıvıdaki LTB_4 ün kemotaktik cevap oluşturmak için yeterli bir düzey olduğu düşünülebilir.

Sinoviyal sıvıdaki LTB₄ seviyesi tek doz 40 mg metil prednisolon asetatın intraartiküler enjeksiyonundan 3 gün sonra başlamak üzere, iki hafta sonraya kadar belirgin olarak düşük olmaktadır. İntraartiküler kostikosteroid enjeksiyonundan sonra sinoviyal sıvıda lökosit sayısının azalmasından da (77) kısmen arazi-donik asitten lipoksijenaz ürünlerinin yapılmaması sorumlu olabilir.

SUMMARY

Production of Leukotrienes and Their Participations to Pathological Conditions

In this article the author is reviewed the literature data concerning the production of lipooxygenase products of arachidonic acid, leukotrienes, in the body and their possible significance in clinico-pathological conditions.

LİTERATÜR

1. Harkavy, J. : Spasm-producing substance in sputum of patients with bronchial astma. Arch. Int. Med. 45 : 641-646, 1930.
2. Kellaway, C.H., Trethewie, E.R. : Liberation of slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. Quart. J. Exper. Physiol. 30 : 121-145, 1940.
3. Brocklehurst, W.E. : Occurence of an unidentified substance during anaphylactic shock in cavy lung. J. Physiol. (London). 120 : 16P-17P, 1953.
4. Orange, R.P., Murpy, R.C., Austen, K.F. : Inactivation of slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by arylsulfatases. J. Immunol. 113 : 316-322, 1974.
5. Orange, R.P., Murpy, R.C., Karnovsky, M.L., Austen, K.F. : The physicochemical characteristics and purification of slow-reacting substance of anaphylaxis. J. Immunol. 110 : 760-770, 1973.
6. Koopman, W.J., Orange, R.P., Austen, K.F. : Prostaglandin inhibition of the immunologic release of slow-reacting substance of anaphylaxis in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137 : 64-67, 1971.
7. Tauber, A.I., Kaliner, M., Stechschulte, J., K.F. : Immunologic release of histamine and slow-reacting substance of anaphylaxis from human lung. J. Immunol. 111 : 27-32, 1973.
8. Trethewie, E.R. : Influence of sodium salicylate and acetyl salicylic acid on release of histamine in anaphylaxis. Australian. J. Exper. Biol. and M.Sc. 29 : 443-450, 1951.
9. Engineer, D.M., Piper, P.S., Sirois, P. : Interaction between the release of SRS-A and prostaglandins. Br. J. Pharmac. 57 : 460P-461P, 1976.
10. Dawson, W., Tomlinson, R. : Effect of cromoglycate and eicosatetraynoic acid on the release of prostaglandins and SRS-A from immunologically challenged quinea-pig lungs. Br. J. Pharmac., 52 : 107P-108P, 1974.

11. Jakschic, B., Parker, C. : Probable precursor role of arachidonic acid in slow-reacting substance (SRS) biosynthesis. *Clin. Res.* 24 : 575, A, 1976.
12. Jakschic, B., Falkenheim, S., Parker, C.W. : Precursor role of arachidonic acid in slow-reacting substance release from rat basophilic leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 74 : 4577-4581, 1977.
13. Bach, M.K., Brushler, J.R., Gorman, R.R. : On the structure of slow-reacting substance of anaphylaxis, Evidence of biosynthesis from arachidonic acid. *Prostaglandins* 14 : 21-38, 1977.
14. Stechschulte, D.S., Austen, K.F., Bloch, K.J. : Antibodies involved in antigen-induced release of slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) in the guinea pig and rat. *J. Exp. Med.* 125 : 127-147, 1967.
15. Orange, R.P., Valentine, M.D., Austen, K.F. : Antigen induced of slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A rat) in rats prepared with homologous antibody. *J. Exp. Med.* 127 : 767-782, 1968.
16. Morris, H.R., Taylor, G.W., Piper, P.S., Sirois, P., Tippins, J.R. : Slow-reacting substance of anaphylaxis and characterisation. *FEBS Letters.* 87 : 203-206, 1978.
17. Borgeat, P., Samuelsson, B.J. : Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear Leucocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compounds. *J. Biol. Chem.* 254 : 7865-7869, 1979.
18. Murphy, R.C., Hammarström, S., Samuelsson, B., Leukotriene, C. : a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76 : 4275-4279, 1979
19. Lewis, R.A., Austen, K.F., Drazen, J.M., Clark, D.A., Marfat, A., Corey, E.J. : Slow-reacting substances of anaphylaxis : Identification of leukotrienes C-1 and D from human and rat sources. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77 : 3710-3714, 1980
20. Lewis, R.A., Drazen, J.M., Austen, K.F., Clark, D.A., Corey, E.J. : Identification of the C (6)-S- conjugate of leukotriene A with cysteine as a naturally occurring slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A). Importance of the 11-Cis geometry for biological activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96 : 271-277, 1980.
21. Ellis, F., Mills, L.S., North, P.C. : A total synthesis of leukotriene F₁ (LTF₁) Tetrahedron Letters. 23 : 3735-3736, 1982.
22. Lewis, R.A., Austen, K.F. : Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-dependent compounds. *Nature* 293 : 103-109, 1981.
23. Samuelsson, B., Hammarström, S. : Nomenclature for leukotrienes. *Prostaglandins.* 19 : 645-648, 1980.
24. Vane, J.R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the Aspirin-like drugs. *Nature (London).* 231 : 232-235, 1971.
25. Higgs, G.A., Harvey, E.A., Ferreira, S.H., Vane, J.R. : The effects of antiinflammatory drugs on the production of prostaglandins in vivo. *Advances in Prostaglandin and thromboxane Research.* Vol. 1 : 105-110 (Eds : Samuelsson, B., Paoletti, R.) Raven Press, New York, 1976.

26. Walker, J.R., Smith, M.J.H., Ford-Hutchinson, A.W. : Antiinflammatory drugs, Prostaglandins and leucocyte migration. *Agents and Actions*. 6 : 602-606, 1976.
27. Ford-Hutchinson, A.W., Walker, J.R., Connor, N.S., Oliver, A.M., Smith, M.J.H. : Separate anti-inflammatory effects of indomethacin, flurbiprofen and Benoxaprofen. *J. Pharm. Pharmac.* 29 : 372-373, 1977.
28. Eakins, K.E., Higgs, G.A., Moncada, S., Mugridge, K.G., Vane, J.R. : The effects of indomethacin and BW 755 C on leukocyte migration and prostaglandin production in carrageenan-induced inflammation. *Br. J. Pharmac.* 69 : 270 P-271P, 1980.
29. Higgs, G.A., Flower, R.J., Vane, J.R. : New approach to anti-inflammatory drugs. *Biochem. Pharmac.* 28 : 1959-1961, 1979.
30. Adcock, J.J., Garland, L.G. : A possible role for lipoxygenase products as regulators of airway smooth muscle reactivity. *Br. J. Pharmac.* 69 : 167-169, 1980.
31. Morris, H.R., Piper, P.J., Taylor, G.W., Tippins, J.R. : The effect of arachidonate Lipoxygenase substrates and inhibitors on SRS-A release in the guinea-pig lung. *Br. J. Pharmac.* 66 : 452P, 1979.
32. Hamberg, M. : On the formation of TxB_2 and 12-L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid in tissues from the guinea-pig. *Biochem. Biophys. Acta*. 431 : 651-654, 1976.
33. Adcock, J.J., Garland, L.G., Moncada, S., Salmon, J.A. : The mechanism of enhancement by fatty acid hydroperoxides of anaphylactic mediator release. *Prostaglandins*. 16 : 179-187, 1978.
34. Siegel, M.I., Mc Connell, R.T., Cuatrecasas, P. : Aspirin-Like drugs Interfere with arachidonate metabolism by inhibition of the 12-hydroperoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid peroxidase activity of the lipoxygenase pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 76 : 3774-3778, 1979.
35. Siegel, M.I., Mc Connell, R.T., Porter, N.A., Cuatrecasas, P. : Arachidonate metabolism via lipoxygenase and 12-L-hydroperoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid peroxidase sensitive to anti-inflammatory drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77 : 308-312, 1980 3778, 1979.
36. Siegel, M.I., Mc Connell, R.T., Porter, N.A., Selph, J.L., Truax, J.F., Vinegar, R., Cuatrecasas P. : Aspirin-like drugs inhibit arachidonic acid metabolism via lipoxygenase and cyclo-oxygenase in rat neutrophils from carrageenan pleural exudates. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 92 : 688-695, 1980.
37. Moncada S., Gryglewski, R.S., Bunting, S., Vane, J.R. : A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (Prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins*. 12 : 715-733, 1976.
38. Ham, E.A., Egan, R.W., Soderman, D.D., Gale, P.H., Kuehl, F.A. : Peroxidase-dependent deactivation of prostacyclin synthetase. *J. Biol. Chem.* 254 : 2191-2194, 1979.
39. Komariya, K., Ohmori, H., Azuma, A., Kurazumi, S. et al. : PGI_2 as a potentiator of acute inflammation in rats. *Prostaglandins*. 15 : 557-564, 1978.

40. Bragt, P.C., Bonta, I.L. : Indomethacin inhibits the in vivo formation of the lipoxigenase product HETE (12-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid) during *granulomatous* inflammation in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 32 : 143-144, 1980.
41. Vargaftig B.B., Lefort, J. : Acute hypotension due to carrageenan, arachidonic acid and slow-reacting substance in the rabbit : Role of platelets and nature of pharmacological antagonism. *Eur. J. Pharmacol.* 43 : 125-141, 1977.
42. Vargaftig, B.B. : Salicylic acid fails to inhibit generation of TxA_2 activity after in vivo administration to the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 30 : 101-104, 1978.
43. Siegel, M.I., Mc Connell, R.T., Abrahams, S.L., Porter, N.A., Cuetrecasas, P. : Regulation of arachidonate metabolism via lipoxigenase and cyclo-oxygenase by 12-HPETE, the product of human platelet lipoxigenase. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 89 : 1273-1280, 1979.
44. Turner, S.R., Tainer, J.A., Lynn, W.S. : Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxigenase system of platelets. *Nature (Lond.)* 257 : 680-681, 1977.
45. Goetzl, E.J., Pickett, W.C. : The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETEs). *J. Immunol.* 125 : 1789-1791, 1980.
46. Martelli, N.A., Usandivaras, G. : Inhibition of aspirin-induced bronchoconstriction by sodium cromoglycate inhalation. *Thorax*, 32 : 684-690, 1977.
47. Drazen, J.M., Austen, K.F., Lewis, R.A., Clark, D.A., Goto, G., Marfat, A., Corey, E.J. : Comparative airway and vascular activities of leukotrienes C-1 and D in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77 : 4354-4358, 1980.
48. Smedegard, G., Hedqvist, P., Dahlén, S.E., Revenös, A., Hammarström, S., Samuelsson, B. : Leukotriene C_4 affects pulmonary and cardiovascular dynamics in monkey. *Nature* 295 : 327-329, 1982.
49. Hanna, C.J., Bach, M.K., Pare, P.D., Schellenberg, R.R. : Slow-reacting substances (Leukotrienes) contract human airway and pulmonary vascular smooth muscle in vitro. *Nature* 290 : 343-344, 1981.
50. Weiss, J.W., Drazen, J.M., Coles, N., McFadden J.E.R. et al. : Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science* 216 : 196-198, 1982.
51. Shelhamer, J.H., Marom, Z., Kaliner, M. : Immunologic and neuropharmacologic stimulation of Mucous glycoprotein from human airways in vitro. *J. Clin. Invest* 66 : 1400, 1980.
52. Marom, L., Shelhamer, J.H., Bach, M.K., Morton, D.R., Kaliner, M. : Slow-reacting substances, Leukotrienes C_4 and D_4 , Increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126 : 449, 1982.
53. Bray, M.A., Cunningham, F.M., Ford-Hutchinson, A.W., Smith, M.J.H. : Leukotriene B_4 : A mediator of vascular permeability. *Br. J. Pharmac.* 72 : 483-486, 1981.
54. Wedmore, C.V., Williams, T.J. : Evidence for two types of vascular permeability-increasing mediators : The direct action of histamin and bradykinin; the polymorph-de-

- pendent action of C5a, leukotriene B₁ and formyltripeptide. *Br. J. Pharmac.* 73 : 209P, 1981.
55. Akinori, V., Kunio, T., Makoto, T., Musashi, H., Yoshinobu, A. : Species difference in increased vascular permeability by synthetic leukotriene C₄ and D₄ Prostaglandins. 21 : 637-648, 1981.
 56. Dahlen, S.E., Björk, J., Hedqvist, P., Arfors, K.E., Hammarström, S., et all. : Leukotrienes promote plasma Leakage and Leukocyte adhesion in postcapillary venules : In vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 78 : 3887-3891, 1981.
 57. Drazen, J.M., Austen, K.F. : Effects of intravenous administration of slow-reacting substance of anaphylaxis, Histamine, Bradykinin, and prostaglandin F₂α on pulmonary mechanics in the guinea-pig. *J. Clin. Invest.* 53 : 1679-1685, 1974.
 58. Goetzel, E.J., Brash, A.R., Tauber, A.I., Oates, J.A., Hubbard, W.C. : Modulation of human neutrophil function by monohydroxy-eicosatetraenoic acids. *Immunology.* 39 : 491-501, 1980.
 59. Goetzel, E.J. : A role for endogenous mono-hydroxy-eicosa tetraenoic acids (HETES) in the regulation of human neutrophil migration. *Immunology,* 40 : 709-719, 1980.
 60. Tappel, A.L., Lundberg, W.D., Byer, P.D. : Effect of temperature and antioxidants upon the lipoxidase catalyzed oxidation of sodium linoleate. *Arch. Biochem. Biophys.* 42 : 293, 1953.
 61. Naccache, P.H., Showell, H.S., Bacher, E.L., Sha'afi, R.I. : Arachidonic acid induced degranulation of rabbit peritoneal neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 87 : 292-299, 1979.
 62. Ammendola, G., D. Rosa, M., Sorrentino, L. : Leucocyte migration and lysosomal enzymes release in rat carrageenin pleurisy. *Agents and Actions,* 5 : 250-255, 1975.
 63. Goetzel, E.J., Weller, P.F., Sun, F.F. : The regulation of human eosinophil function by endogenous mono-hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETE's). *J. Immunol,* 124 : 926-933, 1980.
 64. Fehr, J., Jacob, H.S. : In vitro granulocyte adherence and in vivo margination : Two associated Complement-dependent functions. Studies based on the acute neutropenia of filtration leukophoresis. *J. Exp. Med.* 146 641-652, 1977.
 65. Bass, D.A., O'Flaherty, J.T., Szeyda, P., De Chatelet, L.R., McCall, C.E. : Role of arachidonic acid in stimulation of hexose transport by human polymorphonuclear leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77 : 5125-5129, 1980.
 66. Bokoch, G.M., Reed, P.W. : Inhibition of the neutrophil oxidative response to a chemotactic peptide by inhibitors of arachidonic acid oxygenation. *Biochem. Biophys. Res. Commun;* 90 : 481-487, 1979.
 67. Smith, J.W., Steiner, A.L., Parker, C.W. : Human lymphocyte metabolism, Effects of cyclic and noncyclic nucleotides on stimulation by phytohemagglutinin. *J. Clin. Invest.* 50 : 442-8, 1971.

68. Kelly, J.P., Johnson, M.C., Parker, C.W. : Effect of inhibitors of arachidonic acid metabolism on mitogenesis in human lymphocytes; A possible role of thromboxanes and products of the lipoxygenase pathway. *J. Immunol.* 122 : 1563-1571, 1979.
69. Webb, D.R., Nowowiecki, I., Healy, C., Rogers, T.J. : Immunosuppressive properties of leukotriene D₄ and E₄ in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 104 : 1617-1622, 1982.
70. Stenson, W.F., Parker, C.W., Sullivan, T.J. : Augmentation of IgE-Mediated release of histamine by 5-hydroxyeicosatetraenoic acid and 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96 : 1045-1052, 1980.
71. Hammarström, S. : Selective inhibition of platelet n-8 lipoxygenase by 5,8,11-eicosatriynoic acid. *Biochem. Biophys. Acta.* 187 : 517-519, 1977.
72. Mařone, G., Hammarström, S., Lichtenstein, L.M. : An inhibitor of lipoxygenase inhibits histamine release from human basophils. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 17 : 117-122, 1980.
73. Hammarström, S., Hamberg, M., Samuelsson, B., Duell, E.A., Stawiski, M., Voorhees, J.J. : Increased concentrations of nonesterified arachidonic acid, 12 L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid, Prostaglandin E₂, and prostaglandin F₂α in epidermis of psoriasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72 : 5130-5134, 1975.
74. Brain, S.D., Camp, R.D.R., Dowd, P.M., Black, A.B., et al. : Psoriasis and leukotriene B₄. *Lancet* I, 762, 1982.
75. Allen, B.R., Littlewood, S.M. : Benoxaprofen; effect on cutaneous lesions in psoriasis. *Br. Med. J.* 285 : 1241, 1982.
76. Klickstein, L.B., Shaplergh, C., Goetzl, E.J. : Lipoxygenation of arachidonic acid as a source of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *J. Clin. Invest.* 66 : 1166-1170, 1980.
77. Goetzl, E.J., Bianco, N.E., Alpert, J.S., Sledge, C.B. Schur, P.H. : Effects of intra-articular corticosteroids in vivo on synovial fluid variables in rheumatoid synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* 33 : 420-424, 1974.