

## مقالات مروری REVIEW ARTICLES

# نقش لکوترین‌ها در دستگاه تنفس و بیماری آسم

دکتر محمد نوری

مقدمه

شدن اسید گلوتامیک و گلیسین از گلو تا تیونیل، به ترتیب زنجیرحانبی  $LTC_4$ ، لکوترین  $D_4$  ( $LTD_4$ ) و لکوترین  $E_4$  ( $LTE_4$ ) تولید می‌شوند. آنزیم لیبوآکسیژناز به وسیله داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی مهار نمی‌شود. شکل (۱) متابولیسم اسیدآراشیدونیک تحت اثر آنزیم لیبوآکسیژناز و آنزیم سیکلوآکسیژناز را نشان می‌دهد.

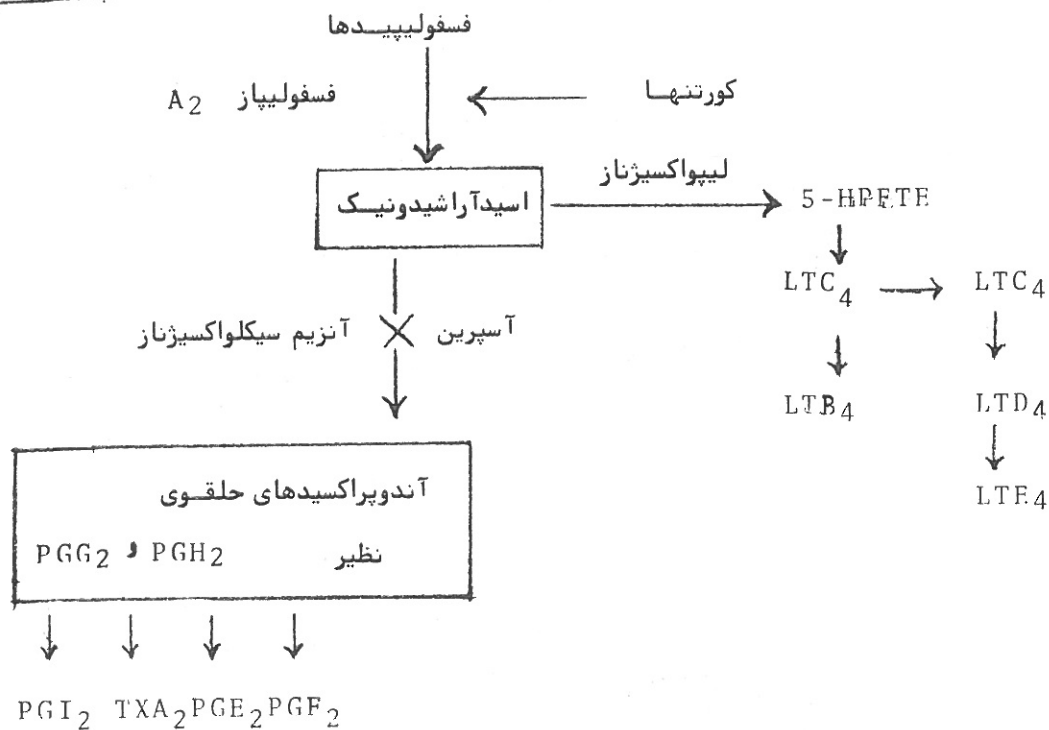
### لکوترین‌ها و بیماری آسم.

علت بیماری آسم و چگونگی بروز آن هنوز بخوبی روشن نشده است، شواهدی در دست است که نشان می‌دهد واکنش‌های آلرژیک، بیش‌از هر چیز دیگر، می‌توانند باعث انسداد مجاری هوایی شوند.

پادگنها (آلرژنها) مبداء وقوع یک رشته رویدادها خواهند شد که نهایتاً منجر به ترشح مواد واسطه‌ای می‌شوند و می‌توانند انقباض نایژه‌ها، ترشح مواد موسینی، باریک شدن (انقباض) مجاری تنفس و انسداد آنها را باعث گردند. ولی به هر حال نمی‌توان واسطه‌هایی را که به طور عمده سبب آسم می‌گردند، ندگی مشخص کرد. یکی از واسطه‌های فرضی که برای تولید آسم از آن نام برده می‌شود، ماده واکنش‌آهسته

همانگونه که امروزه مشخص گردیده است هر گاه یاخته تحت فشار و استرس فرار گیرد بخشی از فسفولیپیدهای غشاء آن تحت تاثیر آنزیم فسفولیپاز  $A_2$  قرار می‌گیرد و به اسید آراشیدونیک تبدیل می‌شود (۱). اسید یاد شده - بسته به محل و نوع سلول - ممکن است در یکی از این دو راه آنزیمی قرار گیرد: (۱) راه سیکلوآکسیژناز که در آن اسیدآراشیدونیک به آندو پراکسید های پروستاگلاندینی و نهایتاً به انواع پروستاگلاندینها و ترومبوکسان تبدیل می‌گردد. این آنزیم توسط داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، نظیر ایندومتاسین و آسپیرین مهار می‌شود. از میان پروستاگلاندینها  $PGF_2\alpha$  باعث انقباض نایژکها و  $PGE_2$  سبب اتساع آنها می‌گردد. ترومبوکسان  $A_2$  ( $TXA_2$ ) که یکی از محصولات راه سیکلوآکسیژناز است، نیز قادر است سبب انقباض شدید نایژه‌ها شود، (۲) راه لیبوآکسیژناز که طی آن اسیدآراشیدونیک بدواً به 5-HPETE (5-hydroperoxy-6,8,11,14,eicosa-tetraenoic acid)

(۲ و ۳) و سپس به واسطه ای بی ثبات تحت نام لکوترین  $A_4$  ( $LTA_4$ ) تبدیل می‌شود. لکوترین  $A_4$  ممکن است تحت تاثیر آنزیمها یا به لکوترین  $B_4$  ( $LTB_4$ ) و یا به لکوترین  $C_4$  ( $LTC_4$ ) تبدیل شود. با برداشته



شکل ۱. سنتز پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها از اسید آراشیدونیک در راه‌های سیکلوآکسیژناز و لیپوآکسیژناز، همانگونه که مشهود است کورتنها آنزیم فسفولیپاز و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، نظیر آسپرین آنزیم سیکلوآکسیژناز را مهار می‌کنند.

زیرا قطع نخاع یا عمل واگتومی، نمی‌تواند حیوان را در برابر آلرژی و آنافیلاکسی مصون نماید (۶). همچنین دریافت جدا شده (isolated tissue) که با خون تماس ندارد می‌توان آنافیلاکسی را تولید کرد (۷). بارگرو دال در سال ۱۹۱۰ موفق شدند هیستامین را از بافت‌های پستانداران جدا سازند، و یادرنظر گرفتن خواص دارو شناختی (فارماکولوژیک) این ماده، این باور برای آنان پیش آمد که آنافیلاکسی ممکن است مربوط به آزاد شدن این ماده باشد (۸ و ۹). واقع امر همین است زیرا عده‌ای از پژوهندگان نشان داده‌اند که پادگنها در خوکچه هندی و افراد مبتلا به آسم، می‌توانند سبب آزادسازی هیستامین از ششها گردند (۱۱ و ۱۰): با آزمونهای بیشتر در خوکچه و انسان مشاهده شد که بهنگام آنافیلاکسی، علاوه بر هیستامین ماده ای دیگر بنام SRS تولید می‌شود (۱۲). از آنجایی که این ماده به کندی تولید می‌شود و در ایلتوم خوکچه انقباض بادوامی به وجود می‌آورد به اسم ماده واکنش کند (slow reacting substance) نامیده شده است. برخی از سموم مارها سبب تولید SRS می‌شوند (۱۳). همچنین نشان داده شده است که فسفولیپاز A2 یکی از ترکیبات فعال زهر

آنافیلاکسی یا (slow reacting substance of anaphylaxis) SRS-A می‌باشد، ولی ساختمان مبهم آن، در راه تعیین نقش واقعی مشکلاتی پدید آورده است. در اواخر سال ۱۹۷۹ برخی از پژوهندگان سوئدی متوجه شدند که رابطه نزدیکی بین اعمال SRS-A و موادی که اوایل همان سال توسط برخی دیگر از دانشمندان آن کشور (۴) کشف شده بود وجود دارد. مواد ذکر شده گروهی از مشتقات تجزیه اسید آراشیدونیک در راه لیپوآکسیژناز می‌باشند که هم اکنون تحت عنوان لکوترین‌ها نامگذاری گردیده اند. در این نوشتار، در باره لکوترین‌ها و نقش آنها در انقباضات مجاری تنفسی و ایجاد بیماری آسم توضیحاتی داده می‌شود.

#### تاریخچه

از مدت‌ها پیش مشخص شده بود که آنافیلاکسی در خوکچه هندی شباهت زیادی به نشانگان آسم انسانی دارد، زیرا ناراحتی تنفسی مهم‌ترین ویژگی آن می‌باشد (۹). به نظر می‌رسد که علت پدید آمدن فوق عمل موضعی پادگن در داخل نایژه باشد،

گوگرد است و ماده‌ای نظیر A 213187، که آزادکننده کلسیم می‌باشد، تولید آن را افزایش می‌دهد. تحریک لکوسیتها باعث آزاد شدن یک دهیدرواکسی اسیداز اسیدآراشیدونیک موجود در آنها می‌شود که خواصش شبیه به SRS است. در مطالعات بعدی مشاهده شد که تیره یاخته‌ای ماستوسیتوما‌ی موشی پس از اکسیژن دار شدن، مقدار بیشتری اسیدآراشیدونیک را به محصولی که حاوی گلوکوتانیون و دارای ۳ پیوند مضاعف کونژوگه است، تبدیل می‌کند (۲۳). ماده به دست آمده ایلئوم خوکچه هندی را منقبض می‌کند و این انقباض نسبت به آتروپین و مپیرامین مقاوم است ولی آنتاگونیست‌های SRS نظیر FPI 55712 سبب مهار آن می‌شوند. پژوهشهایی که بعداً صورت پذیرفت نشان داد که SRS حاصله از ماستوسیتوما دارای یک سکانس ۳ تایی در اشتراک با هیدروکسی اسید حاصله از لکوسیت‌ها است؛ بدین ترتیب نام لکوترین یا "LT" برای این ماده جدید که از اسید آراشیدونیک جدا شده بود در نظر گرفته شد.

همانگونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود در راه لیپو-اکسیژناز، اسیدآراشیدونیک ابتدا به 5-HPETE تبدیل می‌گردد و سپس  $LTA_4$  تشکیل می‌شود که توسط برخی از آنزیمها یا به  $LTB_4$  یا همان هیدروکسی اسیدی که ابتدا از لکوسیت‌ها جدا شده بود، تبدیل می‌شود؛ و یا به  $LTC_4$  که همان SRS ماستوسیتوما‌یی است، بدل می‌گردد. از  $LTC_4$  متابولیت‌هایی چون  $LTD_4$  و  $LTE_4$  جدا می‌شود (شکل ۱). در زیر به نقش فیزیولوژیک و پاتولوژیک (آسیب‌شناختی) لکوترین‌ها می‌پردازیم و توضیح مختصری در این مورد، بویژه بانگیکه بر اثرات ریوی آنها خواهیم داد.

#### فیزیولوژی لکوترین‌ها و نقش آنها در انقباضات مجاری تنفسی

محل ساخته شدن لکوترین‌ها در ششها خوبی معلوم نیست، ولی شواهدی به دست آمده است که نشان می‌دهد یاخته‌های ماست موجود در ششها با واسطه IgE می‌توانند  $LTC_4$  و  $LTD_4$  تولید نمایند (۲۴). همچنین ماکروفاژهای (درشت-خوارهای) موجود در آلئولهای موش، محل دیگری برای ساخته شدن لکوترین‌هاست. به طور کلی مطالعات بیشتری لازم است که بتوان بر اساس آنها نواحی دیگر و منابع تولید این مواد را مشخص تر کرد.

مار می‌باشد، و از آنجایی که این ماده می‌تواند به مقدار زیادی SRS تولید کند بنابراین، برخی از پژوهشگران باور داشتند که این ماده چیزی جز اسید چرب غیر اشباع نیست (۱۴). در سال ۱۹۶۰ برای SRS حاصله از واکنش پادگن پادتن، که در بدن تولید می‌گردد نام SRS-A بر گزیده شد (۱۵). تحقیقات بیشتر نشان داد که SRS به همراه هیستامین تحت اثر محرکهای گوناگون، توسط بعضی از بافتها آزاد می‌شود (۱۶). با در نظر گرفتن این مطلب که نایزکهای انسان به SRS حساس‌اند (۱۷) و اینکه ششها قدرت سنتز SRS را دارند و همچنین واکنش شولتز-دال در نایزکهای انسان نسبت به داروهای ضد هیستامینی منفی است، می‌توان گفت که SRS-A یکی از واسطه‌های احتمالی آلرژن‌هایی است که قدرت انقباض نایزکهای انسان را دارند. پس از کشف ماده، وازودپرسور و محرک عضلات صاف در اسپرم انسان توسط گلدبلات و ون اولر (۱۷ و ۱۸) - به ترتیب در سالهای ۱۹۳۳ و ۱۹۳۴ - به نظر می‌رسید که این ماده ربطی به SRS - که آن نیز در آن زمان مورد مطالعه عده ای دیگر از محققین بود - نداشته باشد، ولی، حالا پس از گذشت نزدیک به نیم قرن مشاهده می‌گردد که هر دوی این مواد دارای قرابتی انکار ناپذیر می‌باشند. در سال ۱۹۳۶ اولر ماده‌ای را که از غدد ضمیمه دستگاه تناسلی موجود نر جدا شده بود توصیف کرد و آن را به عنوان یک اسید چرب محلول - که احتمالاً "حاوی یک پیوند مضاعف و گروه هیدروکسیل می‌باشد - معرفی کرد و نام آنرا پروستاگلاندین گذاشت (۱۹). بعداً انواع پروستاگلاندین‌ها و خواص فیزیولوژیک آنها توسط پژوهندگان دیگر کشف و فرمول شیمیایی آنها مشخص شد. در رابطه با اعمال پروستاگلاندینها در ششها، لازم به تذکر است که  $PGF_2\alpha$  و  $PGE_2$  هر دو توسط غدد فوق ساخته می‌شود.  $PGE_2$  دارای خاصیت متسع کننده نایزها است و  $PGF_2\alpha$  نایزکهارا منقبض می‌کند. بیماران مبتلا به آسم به عمل انقباضی  $PGF_2\alpha$  بر نایزها بسیار حساس‌اند (۲۰). با اینکه SRS خاصیت لیپیدی دارد ولی مشخص شده است که با پروستاگلاندین‌ها تفاوت فراوانی دارد (۲۱). همچنین عدم موفقیت کامل درمان آسم، توسط داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، این نظر را مطرح می‌کند که احتمالاً "واسطه‌های تولید آسم از محصولات راه سیکلو اکسیژناز نیستند. به هر حال مطالعات بیشتری در مورد خاصیت SRS صورت گرفته و نشان داده شده است (۲۲) که این ماده حاوی

لکوترین C<sub>4</sub> و مشتقات آن

لکوترین C<sub>4</sub> و دو متابولیت آن یعنی LTD<sub>4</sub> و LTE<sub>4</sub> از منقبض کننده های پر قدرت نایژه ها می باشند و توسط آلرژن از بافت ریه افراد مبتلا به آسم آزاد می شوند (۲۶). همانگونه که قبلاً گفته شد SRS-A یکی از واسطه های مهمی است که توسط برخی از آلرژنها آزاد می شود و در آسمهای آلرژیک سبب انقباض نایژه ها می شود (۴۷). اخیراً مشخص شده است که ترکیب عمده SRS-A را LTC<sub>4</sub> و دو مشتق آن یعنی LTD<sub>4</sub> و LTE<sub>4</sub> - که همگی از اسید آراشیدونیک استخراج می شوند - تشکیل می دهند؛ به عبارت دیگر، SRS-A چیزی جز مخلوطی از ۳ لکوترین بیاد شده نیست. در مطالعه ای که اخیراً توسط دالان و همکاران سوئدی (۲۶) او صورت پذیرفت نشان داده شد که شش افراد مبتلا به آسم در مقابل آلرژنها از خود مقادیر فراوانی E<sub>2</sub> و D<sub>4</sub> و LTC<sub>4</sub> آزاد می کند. همچنین آنها مشاهده کردند که قدرت انقباضی مواد فوق هزار بار از هیستامین و PGF<sub>2</sub>α قویتر است. اگر چه در مطالعه محققین نامبرده علاوه بر محصولات راه لیبواکسیژناز (لکوترینها) محصولات راه سیکلواکسیژناز مانند TXA<sub>2</sub> و PGF<sub>2</sub>α - که دارای خاصیت منقبض کننده نایژه ها نیز می باشند افزایش یافت، ولی عمل انقباضی آنها در مقابل لکوترینها ناچیز است، به طوری که حتی بعد از مهار آنزیم سیکلواکسیژناز به وسیله ایندومتاسین انقباضات مجاری تنفسی ادامه می یابد. لکوترینها C<sub>4</sub> و D<sub>4</sub> و E<sub>4</sub> علاوه بر تولید اسپاسم در عضلات صاف نایژکها، می توانند عضلات صاف عروق را نیز منقبض کنند که حاصل آن خروج اکسودا از مویرگها می باشد (۲۵). مواد فوق، همچنین قادرند که ترشحات موکوس را در راههای هوایی افزایش دهند (۲۴). LTC<sub>4</sub> علاوه بر ایجاد فزونی فشار خون (هیپرتانسیون) با منشاء سیستمیک و ریوی فشار خون و بازده قلب را متعاقباً کاهش می دهد. اعمال فوق امکان دارد بواسطه اتساع عروق صورت پذیرد (درست شبیه به SRS). علت این اتساع عروق شاید تحریک سنتز PGI<sub>2</sub> (۳۰) توسط LTC<sub>4</sub> از یاخته های اندوتلیال رگها باشد. با توجه به مطالب فوق مشاهده می شود که LTC<sub>4</sub> می تواند هم تولید PGI<sub>2</sub> و هم تولید ماده مقابل آن یعنی TXA<sub>2</sub> را تحریک کند. TXA<sub>2</sub> ماده ای است که باعث تجمع پلاکتها می شود

و منقبض کننده عضلات صاف می باشد و PGI<sub>2</sub> می تواند از تجمع پلاکتها جلوگیری کند و عضلات صاف را متسع نماید. داروهایی نظیر ایندومتاسین که مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز هستند گاهی، پس از استعمال، علاوه بر اینکه از خاصیت انقباضی LTC<sub>4</sub> نمی کاهند (با اینکه سنتز TXA<sub>2</sub> و PGF<sub>2</sub>α را که هر دو از منقبض کننده های قوی نایژه ها هستند مهار می کنند) بلکه آن را تشدید هم می نمایند. این شاید بدین دلیل باشد که LTC<sub>4</sub> - همانگونه که گفته شد - سنتز PGI<sub>2</sub> را تحریک می کند. PGI<sub>2</sub> سبب اتساع عروق و عضلات صاف می شود. ایندومتاسین با مهار کردن سنتز PGI<sub>2</sub> عمل انقباضی LTC<sub>4</sub> را تقویت می کند.

مکانیسم عمل LTC<sub>4</sub>. یکی از دلایلی که برای کندی عمل انقباضی LTC<sub>4</sub> مطرح می شود این است که ماده فوق احتمالاً به صورت غیر مستقیم و با آزاد نمودن مواد میونروپ اثر خود را اعمال می کند. شواهدی دال بر اینکه LTC<sub>4</sub> و LTD<sub>4</sub> پس از تشکیل، موادی نظیر استیل کولین و یا هیستامین را در مجاری تنفسی آزاد کنند، وجود ندارد. به طور کلی عقیده بر این است که ماده فوق از طریق واسطه های نظیر سروتونین، هیستامین و استیل کولین اثرات خود را اعمال نمی کند. برخی از محققین عقیده دارند که انقباض حاصله از لکوترینها ممکن است از راه اعصاب صورت پذیرد (۲۸). زیرا نشان داده شده است انتهای اعصاب عضلات نای به مراتب از یاخته های عضلانی، به موارد فوق حساسترند. ولی برخی دیگر از محققین نقشی برای اعصاب در تحریک تولید LTC<sub>4</sub> در ششها قائل نیستند (۲۴).

از طرف دیگر LTC<sub>4</sub> می تواند سنتز TXA<sub>2</sub> را که منقبض کننده نایژه ها است، از ششها تسریع نماید. بنابراین شاید بتوان گفت که لکوترینها اثرات انقباضی خود را با واسطه TXA<sub>2</sub> اعمال می کنند. ایندومتاسین از آزاد سازی TXA<sub>2</sub> توسط LTC<sub>4</sub> جلوگیری می کند ولی هیچگونه تغییری در خاصیت انقباضی LTC<sub>4</sub> روی شش ندارد (۲۹). بنابراین، به نظر می رسد که LTC<sub>4</sub> با واسطه های غیر از TXA<sub>2</sub> اثراتش را اعمال می کند. با در نظر گرفتن مطالب فوق مشاهده می شود که ایزوپروترنول به طور قابل توجهی انقباضات تولید شده توسط LTC<sub>4</sub> را - بدون اینکه روی TXA<sub>2</sub> اثری بگذارد - متوقف می کند. همچنین یکی از آنتاگونیستهای SRS یعنی FPL55717 اثر انقباضی LTC<sub>4</sub> را روی بافت ریه - باز بدون اینکه

می دهند و بحرانهای آسم را شدت می بخشند. در انسان به نظر می رسد که لکوترین های درونزا (آندروژن) در تولید بحرانهای آسم دخالت داشته باشند (۲۶). با در نظر گرفتن مطالب فوق می توان چنین نتیجه گرفت که LTC<sub>4</sub> و متابولیت های آن یعنی LTD<sub>4</sub> و LTE<sub>4</sub> را می بایست به عنوان واسطه های احتمالی آسمهای آلرژیک در نظر گرفت. همانگونه که توضیح داده شد این مواد نایژه ها را بشدت منقبض می کنند و سبب افزایش نفوذ پذیری عروق نیز می شوند، و بواسطه این خاصیت می توانند در انسداد مجاری هوایی شرکت کنند. به علاوه LTC<sub>4</sub> و LTD<sub>4</sub> ترشحات مایعات موکوسی را در راه های هوایی تحریک می نمایند. اثرات انقباضی LTC<sub>4</sub> و مشتقات آن روی انقباضات مجاری تنفسی افراد مبتلا به آسم، درست شبیه اثر آلرژنها بر روی این مجاری است. همچنین بافت های ریه افراد مبتلا به آسم به مقدار زیادی LTC<sub>4</sub>، LTD<sub>4</sub> و LTE<sub>4</sub> تولید می کنند که به نظر می رسد بیش از مقدار ضروری جهت انقباض مجاری تنفسی باشد. در افراد مبتلا به آسم مهار تولید لکوترین ها جلوی انقباضات مجاری تنفسی توسط پادگنهای آلرژیک را می گیرد. لکوترین B<sub>4</sub> در خوچه هندی این ماده سبب انقباض عضلات صاف نای می شود. در مقایسه با اثر LTC<sub>4</sub>، انقباض حاصله با این ماده سریع صورت می گیرد و دوام آن کوتاه است. قدرت LTB<sub>4</sub> در انقباض نای شبیه به هیستامین است ولی اثرش روی بافت ریه ۲۰ برابر هیستامین می باشد. اثر LTB<sub>4</sub> روی نایژه انسان، در مقایسه با هیستامین، از قدرت کمتری برخوردار است.

**لکوترین A<sub>4</sub>**. این ماده در نایژه انسان و ریه خوچه هندی انقباض کم دوامی ایجاد می کند. به طور کلی ماده فوق اثرش از هیستامین در روی اعضاء فوق قویتر است.

### خلاصه و نتیجه

۱. لکوترین C<sub>4</sub> و D<sub>4</sub> دارای قدرت تحریک عضلات صاف و انقباض آنها می باشند. انقباضات حاصله از مواد فوق از انقباضات ایجاد شده به وسیله SRS-A قابل تمایز نمی باشد.

۲. تزریق داخل جلدی مواد فوق در خوچه هندی،

در تولید TXA<sub>2</sub> خللی وارد آید - کاملاً" مهار می کند، به هر حال نتیجه گرفته می شود که واکنش انقباضی به LTC<sub>4</sub> توسط این دو متاسین مهار نمی شود ولی به وسیله FPL 55712 مهار می شود. حاصل بحث فوق این است که LTC<sub>4</sub> به طور مستقیم و بدون هیچ واسطه ای اثرات انقباضی خود را روی نای و ریه اعمال می کند. هنوز بخوبی معلوم نیست که عمل مستقیم LTC<sub>4</sub> روی عضلات صاف چگونه صورت می گیرد ولی به نظر می رسد که این کار از راه جذب کلسیم از محیط خارج یاخته ای انجام می گیرد. همچنین علت کندی LTC<sub>4</sub> را در تولید انقباض عضلات صاف، این طور می توان توجیه کرد که ماده فوق پس از تشکیل، جهت اعمال اثر، به کمی وقت نیاز دارد.

**اثر لکوترین C<sub>4</sub> روی تنفس و قلب و عروق**. این ماده به طور کلی سبب افزایش فشار در شش می گردد، به طوری که هرگاه آن را به صورت آئروسول مورد استفاده قرار دهیم، با مقداری ۱۰۰ برابر کمتر از هیستامین، می تواند فشار تنفسی را به طور قابل توجهی افزایش دهد (۲۹). در ضمن، در مقایسه با هیستامین، مدت فشار تنفسی افزایش یافته توسط LTC<sub>4</sub> طولانی تر است. هنگامی که LTC<sub>4</sub> به شکل آئروسول مورد استفاده قرار می گیرد فزونی خفیف فشار خون - که متعاقب آن کاستی طولانی فشار خون (هیپوتاسیون) طولانی) فرا می رسد - توام با افزایش فشار تنفسی مشاهده می شود (۲۵). LTC<sub>4</sub> جریان خون کرونر را کاهش می دهد و بر قلب اثر اینوتروپیک منفی دارد. ماده فوق همتوکریت را (احتمالاً) در اثر افزایش نفوذ پذیری مویرگها و خروج پلاسما از آنها) افزایش می دهد.

**لکوترین C<sub>4</sub> و بیماری آسم**. تنفس ذرات آئروسولی LTC<sub>4</sub> توسط انسان سالم باعث کاهش طولانی جریان هوای بازدم - شبیه آنچه که آلرژنها در افراد مبتلا به آسم به وجود می آورند - میشود (۳۱). آسپیرین در برخی از بیماران مبتلا به آسم گاه بحرانهای بیماری را تشدید می کند (aspirin induced asthma).

مساله فوق را این گونه می توان توجیه کرد که آسپیرین با مهار کردن آنزیم سیکلو اکسیژناز، متابولیسم اسید آراشیدونیک را به سوی ساخته شدن هر چه بیشتر لکوترین های منقبض کننده نایژه ها سوق می دهد. لکوترین ها علاوه بر اینکه خود منقبض کننده نایژه ها می باشند - همانگونه که قبلاً" هم گفته شد - سنتز TXA<sub>2</sub> را، که خود ماده ای است منقبض کننده نایژه ها، تشدید می کنند (۳۲). و عوامل فوق همگی دست به دست هم

LTC<sub>4</sub> را به‌نگام استعمال آن از راه آئروسول تقویت می‌کند ولی در موقعی که آن را به شکل وریدی مورد استفاده قرار می‌دهند این دو متاسین اثر انقباضی LTC<sub>4</sub> را روی مجاری تنفسی مهار می‌کند.

۰۸. LTB<sub>4</sub> یکی دیگر از لکوترین‌هایی است که سبب انقباض ششها در خوکچه هندی می‌شود، که اثر آن از هیستامین بیشتر و از LTC<sub>4</sub> کمتر است. لکوترین B<sub>4</sub> منحصرًا از طریق TXA<sub>2</sub> و هیستامین اثر انقباضی خود را اعمال می‌کند، به عبارت دیگر بخلاف LTC<sub>4</sub> که مستقیماً روی عضلات صاف اثر می‌کند این ماده با واسطه مواد دیگر اثر فیزیولوژیک خود را انجام می‌دهد (۳۳).

۰۹. LTA<sub>4</sub> از لکوترین‌هایی است که می‌تواند پارانشیم ریه و مجاری هوایی را با قدرتی کمی بیشتر از هیستامین منقبض کند.

۰۱۰. فارماکودینامیک این مواد پیچیده است و به‌نگام کار با آنها به نکاتی چون طول مدت اثر، تاثیر مستقیم و پدید آمدن شدن تا کی فیلاکسی باید توجه کرد.

۰۱۱. نایژه افراد مبتلا به آسم به لکوترین‌های C<sub>4</sub>، D<sub>4</sub> و E<sub>4</sub> حساستر از افرادی است که به آسم مبتلا نیستند. شش بیماران مبتلا به آسم، هنگامی که در معرض آلرژن‌ها قرار می‌گیرد، مقادیر بسیار زیادی LTC<sub>4</sub>، LTD<sub>4</sub> و LTF<sub>4</sub> تولید می‌کند، حال اگر به وسیله‌ای از ساخته شدن لکوترین‌ها جلوگیری به عمل آید پاسخ انقباضی مجاری تنفسی به آلرژن متوقف می‌شود.

۰۱۲. یافته‌های فوق قویاً "دال بر این است که LTC<sub>4</sub> LTD<sub>4</sub> و LTF<sub>4</sub> از واسطه‌های عمده انقباض نایژه‌ها در اثر آلرژن‌ها، در انسان و امکاناً سایر گونه‌ها است. با در نظر گرفتن این مطالب شاید بتوان گفت که در رابطه با بیماری آسم در آینده‌ای نزدیک راه مداوای تازه‌ای کشف خواهد شد.

سبب نشت پلاسما به محیط خارج رگی می‌شود. لکوترین‌ها هزار بار در تولید حالت فوق از هیستامین قویترند. از خاصیت فوق توسط آنتاگونیستهای هیستامینی نمی‌توان جلوگیری به عمل آورد.

۰۳. لکوترین‌های C<sub>4</sub>، D<sub>4</sub>، E<sub>4</sub> می‌توانند انقباضات بادوامی را در راههای هوایی خوکچه هندی، میمون و انسان تولید کند. قدرت انقباضی لکوترین‌ها صد تا هزار بار بیشتر از استیل‌کولین، هیستامین و PGF<sub>2</sub> است. لکوترین C<sub>4</sub> سبب آزادسازی TXA<sub>2</sub> از پارانشیم ریوی می‌شود. باز هم یادآوری می‌شود که برای تولید انقباضات مجاری هوایی، TXA<sub>2</sub> ضروری نیست و LTC<sub>4</sub> به‌طور مستقیم و بدون هیچگونه واسطه‌ای، روی عضلات صاف اثر می‌گذارد.

۰۵. LTC<sub>4</sub> هم به صورت وریدی و هم به شکل آئروسول سبب انقباض مجاری هوایی می‌شود. عمل انقباضی LTC<sub>4</sub> در مقایسه با هیستامین آهسته شروع می‌شود و با دوری صد برابر کمتر از آن به دست می‌آید. در خوکچه هندی قدرت انقباض LTC<sub>4</sub> و LTD<sub>4</sub> مشابه است. ۰۶. هنگامی که LTC<sub>4</sub> از راه وریدی مورد استعمال واقع می‌شود سبب بروز یک تغییرات دو مرحله‌ای در فشارخون سیستمیک می‌شود. ابتدا یک فزونی زودگذر فشارخون (هیپر-تانسیون زودگذر) را سبب می‌شود (احتمالاً به واسطه انقباض عروقی) و بدنسال آن کاستی بادوام فشارخون (هیپرتانسیون بادوام) آغاز می‌شود و در میمون کاستی فشارخون (هیپوتانسیون) با کاهش بازده قلب همراه است ولی میزان ضریب قلب تغییری نمی‌کند و مقاومت کلی در عروق محیطی افزایش می‌یابد.

۰۷. در خوکچه هندی این دو متاسین اثر انقباضی

LTC<sub>4</sub> را بهنگام استعمال آن از راه آئروسول تقویت می‌کند ولی در موقعی که آن را به شکل وریدی مورد استفاده قرار می‌دهند این دو متاسین اثر انقباضی LTC<sub>4</sub> را روی مجاری تنفسی مهار می‌کند.

۰۸. LTB<sub>4</sub> یکی دیگر از لکوترین‌هایی است که سبب انقباض ششها در خوکچه هندی می‌شود، که اثر آن از هیستامین بیشتر و از LTC<sub>4</sub> کمتر است. لکوترین B<sub>4</sub> منحصرًا از طریق TXA<sub>2</sub> و هیستامین اثر انقباضی خود را اعمال می‌کند، به عبارت دیگر بخلاف LTC<sub>4</sub> که مستقیماً روی عضلات صاف اثر می‌کند این ماده با واسطه مواد دیگر اثر فیزیولوژیک خود را انجام می‌دهد (۳۳).

۰۹. LTA<sub>4</sub> از لکوترین‌هایی است که می‌تواند پارانشیم ریه و مجاری هوایی را با قدرتی کمی بیشتر از هیستامین منقبض کند.

۰۱۰. فارماکودینامیک این مواد پیچیده است و بهنگام کار با آنها به نکاتی چون طول مدت اثر، تاثیر مستقیم و پدید آمدن شدن تا کی فیلاکسی باید توجه کرد.

۰۱۱. نایژه افراد مبتلا به آسم به لکوترین‌های C<sub>4</sub>، D<sub>4</sub> و E<sub>4</sub> حساستر از افرادی است که به آسم مبتلا نیستند. شش بیماران مبتلا به آسم، هنگامی که در معرض آلرژن‌ها قرار می‌گیرد، مقادیر بسیار زیادی LTC<sub>4</sub>، LTD<sub>4</sub> و LTF<sub>4</sub> تولید می‌کند، حال اگر به وسیله‌ای از ساخته شدن لکوترین‌ها جلوگیری به عمل آید پاسخ انقباضی مجاری تنفسی به آلرژن متوقف می‌شود.

۰۱۲. یافته‌های فوق قویاً "دال بر این است که LTC<sub>4</sub> LTD<sub>4</sub> و LTF<sub>4</sub> از واسطه‌های عمده انقباض نایژه‌ها در اثر آلرژن‌ها، در انسان و امکاناً سایر گونه‌ها است. با در نظر گرفتن این مطالب شاید بتوان گفت که در رابطه با بیماری آسم در آینده‌ای نزدیک راه مداوای تازه‌ای کشف خواهد شد.

سبب نشت پلاسما به محیط خارج رگی می‌شود. لکوترین‌ها هزار بار در تولید حالت فوق از هیستامین قویترند. از خاصیت فوق توسط آنتاگونیستهای هیستامینی نمی‌توان جلوگیری به عمل آورد.

۰۳. لکوترین‌های C<sub>4</sub>، D<sub>4</sub>، E<sub>4</sub> می‌توانند انقباضات بادوامی را در راههای هوایی خوکچه هندی، میمون و انسان تولید کند. قدرت انقباضی لکوترین‌ها صدتا هزار بار بیشتر از استیل‌کولین، هیستامین و PGF<sub>2</sub> است. ۰۴. لکوترین C<sub>4</sub> سبب آزادسازی TXA<sub>2</sub> از پارانشیم ریوی می‌شود. بازهم یادآوری می‌شود که برای تولید انقباضات مجاری هوایی، TXA<sub>2</sub> ضروری نیست و LTC<sub>4</sub> به‌طور مستقیم و بدون هیچگونه واسطه‌ای، روی عضلات صاف اثر می‌گذارد.

۰۵. LTC<sub>4</sub> هم به صورت وریدی و هم به شکل آئروسول سبب انقباض مجاری هوایی می‌شود. عمل انقباضی LTC<sub>4</sub> در مقایسه با هیستامین آهسته شروع می‌شود و با دوری صدبرابر کمتر از آن به دست می‌آید. در خوکچه هندی قدرت انقباض LTC<sub>4</sub> و LTD<sub>4</sub> مشابه است. ۰۶. هنگامی که LTC<sub>4</sub> از راه وریدی مورد استعمال واقع می‌شود سبب بروز یک تغییرات دو مرحله‌ای در فشارخون سیستمیک می‌شود. ابتدا یک فزونی زودگذر فشارخون (هیپر-تانسیون زودگذر) را سبب می‌شود (احتمالاً به واسطه انقباض عروقی) و بدنسال آن کاستی بادوام فشارخون (هیپرتانسیون بادوام) آغاز می‌شود و در میمون کاستی فشارخون (هیپوتانسیون) با کاهش بازده قلب همراه است ولی میزان ضریب قلب تغییری نمی‌کند و مقاومت کلی در عروق محیطی افزایش می‌یابد.

۰۷. در خوکچه هندی این دو متاسین اثر انقباضی

## SUMMARY

Polyunsaturated fatty acids play a role as precursors of biologically active compounds that can act as mediators or modulators of various cell functions. Thus three main groups of derivatives, the prostaglandins, the thromboxanes, and recently discovered leukotrienes are formed by oxygenation and further transformation of various polyunsaturated fatty acids of which arachidonic acid plays the most significant role. In man the predominant prostaglandin precursor is arachidonic acid, released from membrane phospholipids by one or more lipases. Arachidonic acid then becomes substrate for two enzymes: cyclooxygenase, which transforms arachidonic acid into prostaglandins and thromboxanes, and lipoxygenase which is involved in the formation of the leukotrienes. The enzyme cyclooxygenase is ubiquitous in mammalian tissues and is a microsomal enzyme that in the presence of oxygen, attacks the arachidonic acid, whereas 5- or 12- lipoxygenases have been identified only in platelets, lungs, white cells and epicardium. The soluble enzyme lipoxygenase introduces a hydroperoxide group into arachidonic acid, resulting in the formation of hydroperoxyeicosatetraenoate (HPETE). This product can either be decomposed to the hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) or to the unstable intermediate oxidoeicosatetraenoate, called leukotriene A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>). Hydrolysis of LTA<sub>4</sub> leads to the formation of leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). Alternatively, LTA<sub>4</sub> can be conjugated with glutathione to yield the formation of leukotriene C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>). Successive decomposition of the amino acids leads to the metabolic products leukotriene D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) and leukotriene E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>). Further steps in the metabolism of leukotrienes are as yet unknown.

The prefix leuco in leukotrienes results from the fact that these compounds were originally isolated from leukocytes, and suffix triene indicates that the compounds all contain a triene structure. The capital letters A-E represent the chronological division of the discovered structures. Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) is released by various stimuli, including immunological challenge, and has long been considered as mediator of immediate hypersensitivity reactions, such as bronchoconstriction in allergic asthma. The chemical composition of this mediator was



recently determined and shown to be a mixture of 5-lipoxygenase derived products, namely leukotrienes. Leukotriene C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>) and its two immediate metabolites, leukotriene D<sub>4</sub> and E<sub>4</sub> have been identified the major active constituents of SRS-A. These three leukotrienes are outstanding bronchoconstrictors and potent inducers of tissue edema-Perturbations that indeed play a major role in the pathophysiology of bronchial asthma. The purpose of this review is to present information which can help reader to understand the nature of SRS-A.

11. Schild, H.O., Hawkins, D., Monger, J.L. et al, Lancet, 1951, ii: 376.
12. Kellaway, C.H. & Trelhewie, E.R., Quart. J. Exp. Physiol., 1940, 30: 121.
13. Feldberg, W. & Kellaway, C.H., J. Physiol (Lond), 1938, 94: 187.
14. Vogt, W., J. Physiol (Lond), 1957, 136: 131.
15. Brocklehurst, W.E., J. physiol., 1960, 151: 416.
16. Anggard, E., Bergquist, U., Hogberg, B. et al, Acta physiol. Scand., 1963, 59: 97.
17. Goldblatt, M.W., J. Soc. Chem. Ind. (Lond), 1933. 52: 1056.
18. Euler, U.S.V., Arch. Pharmacol., 1934, 175: 78.
19. Euler, U.S.V., J. Physiol (Lond), 1936, 88: 213.
20. Mathe, A.A., Hedquist, P., Holmgren, A, & Svanborg, N Nature New Biol. 1973, 230: 215.
21. Strandberg, K. & Uvnas, B., Acta physiol. Scand. 1971, 94: 105.
22. Orange, R.P., Murphy, R.C., Kranovry, M.L. & Austen, K.F. J. Immunol. 1973, 110: 760.
23. Hammarstrom, S. Murphy, R.C., Samuelsson, B. et al. Biochem. Bionphys. Res. Commun. 1979. 91: 1266.
24. Dahlen, S.E., Acta Physiol. Scand. 1983, Suppl. 512.
25. Smedgard, G., Hedquist, P., Dahlen, S.E. et al. Nature, 1982, 295 (5847): 327.
26. Dahlen, S.E., Hansson, G, Hedquist, P. et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1983, 80: 1712.

27. Dahlen, S.E., Hedquist, P., & Hammarstrom, S., *European J. Pharmacol.* 1983; 86: 207
28. Hirshman, C.A., Darnell, M., Brugman, T., & Peter, J., 1933, *Prostaglandins*, 1983, 25 (No. 4): 481.
29. Dahlen, S.E., *Acta physiol. Scand.*, 1983, 118: 415.
30. Cramer, E.B., P, Pologe, L., Pawlowski, N, N.A., et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983, 80: 213.
31. Weiss, J.W., Drazon, J.M., Coles, N. et al. *science* 1982, 216: 196.
32. Dahlen, S.E., Hedquist, P., Hammarstrom, S. & Samuelsson, B., *Nature*, 1980, 288 (5790): 484.
33. Dahlen, S.E., Hedquist, P., Weslund, P. et al, *Acta Physiol. Scand.* 1983, 118: 393.