



T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROQUAZON VE PİROKSİKAM'IN  
GRANÜLOSİT ADHERANSI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hayati YAVUZ /

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

ESKİŞEHİR - 1987

## K I S A L T M A L A R

- G A : Granülosit adheransı
- G A İ : Granülosit adheransı inhibisyonu
- N S A İ : Non-steroid antiinflamatuvar
- L T B 4 : Lökotrien B4
- F M L P : Formillenmiş methionin-lösin-fenilalanin
- P N L : Polimorf nüveli lökosit
- P A F : Platelet aktive edici faktör
- A A : Araşidonik asit
- P L A 2 : Fosfolipaz A2
- P G E 2 : Prostoglandin E2
- P G I 2 : Prostoglandin I2 (Prostasiklin)

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	23
BULGULAR .....	25
TARTIŞMA .....	40
SONUÇLAR .....	46
ÖZET .....	47
KAYNAKLAR .....	48

## G İ R İ Ő

Toplumumuzda yaklaşık 10 milyon kişinin romatizmal hastalıkların bir ya da birkaçından rahatsız olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalar her yıl milyonlarca doz non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanmaktadır. Bundan otuz yıl kadar önce yalnızca asetilsalisilik asit ve birkaç analjezik varken, bugün hekimler çok sayıda eski ve yeni non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar arasında seçim yapmak zorunda kalmaktadırlar.

Artritik inflamasyon proçesini başlatan stimulus bilinmemektedir. Viral ya da bakteriyel ürünler, lokal mast hücrelerinin stimülasyonu sonucu oluşan kininler ve histamin temel stimulus nedenleri olarak düşünölmektedir. Stimulusa cevap olarak, bağ dokusunu çevreleyen kapiller damarlar dilate olmakta ve interstisyel aralığa doğru plazma içerikleri sızmaktadır (1).

Polimorf nüveli lökosit, inflamatuvar proçeste başlıca efektör hücre-dir. Akut bir inflamatuvar uyarıya karşı granölosit cevabı birtakım karmaşık olaylar dizisinden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla: kemik iliğinde yapım, olgunlaşma ve salınım, inflamasyon tarafına yakın vasköler endotele adherans, ekstrasvasköler diapedez, kemotaktik ajanlara cevap olarak iltihap bölgesine doğru hareket ve son olarak fagositoz ve intrasellöler bakteri öldürmekten ibarettir. Fagositozun başlaması, lizozomal enzimlerin salınımı, prostoglandin son ürünleri, kininler ve komplemanın olaya katılmasıyla iltihabi proçes daha da kuvvetlendirilmektedir (2,3,4).

Granülosit adheransı, iltihabi uyarıya cevap bakımından çok önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu basamağın inhibisyonuyla lökositler, iltihap odağındaki yerel damarların duvarlarına yapışamadığı için, damar duvarı dışına göç edememekte, kemotaksis, fagositoz ve eksüdasyon yeterince oluşmamaktadır (5).

Bu durumda granülosit adheransını daha çok inhibe eden ilacın daha etkili bir antiinflamatuvar ajan olduğu düşünülebilir.

Granülosit adheransı inhibisyonu, NSAİ ilaçların etki mekanizmalarının araştırılmasında üzerinde fazla çalışılmamış bir konudur. Literatürde bu tür çalışmaya bir örnek olarak, Thomson ve arkadaşları (1984), siklo oksijenaz yolu inhibitörleri, indometazin, piroksikam ve aspirinin belirgin ölçüde LTB<sub>4</sub>, C5a des arg ve fMLP'yi azaltarak lökosit adheransı inhibisyonunu tetiklediğini göstermişlerdir (6).

Geçmişte baktığımızda, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların ilk jenerasyonu olarak asetil salisilik asit, fenil butazon ve indometazin'i görmekteyiz. 1970'li yıllarda ikinci jenerasyon karboksilik asit türevleri ortaya çıkmıştır. 1980'lerin başında ise günde bir kez ve çok düşük dozlarda kullanılan uzun etkili üçüncü jenerasyon ilaçlar (oksikam gurubu) tedaviye girmiştir. Bu arada kendisi bir asit olmadığı halde, asidik NSAİ ilaçların etki özelliklerini gösteren proquazon ilgi çekici bir ajan olmuştur.

Biz, bu çalışmamızda:

- 1- Proquazon ve Piroksikamın Granülosit Adheransı üzerine etkilerini;
- 2- Bu etkilerinin ilaçlar arası farklılık gösterip göstermediğini;
- 3- Granülosit Adheransı İnhibisyonunun, antiinflamatuvar etkiyi değerlendirilmede ne derece önemli olduğunu araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Lökositler :

Beyaz kan hücrelerinin (lökositler) normal fonksiyonu, enfeksiyona karşı organizmanın korunmasını sağlamaktır. Kırmızı kan hücrelerinin aksine fonksiyonlarını asıl olarak dokularda gösterirler. Lökositler başlıca iki ana guruba ayrılırlar; fagositler ve lenfositler. Bu iki tip hücre dokuda hareket edebilecek ameboid özelliklere sahiptir. Fagositlere polimorf nüveli lökositler (PNL), ya da stoplazmalarında sayısız granüller bulunduğundan granülositler adı da verilir. Polimorf nüveli lökositler, nötrofilik, eosinofilik ve bazofilik olmak üzere başlıca üç guruba ayrılırlar. Nötrofilik PNL'ler, lökositlerin % 50-80'ini kapsar ve fonksiyonları mikroorganizmalarla invaze olmuş dokuya giderek onları öldürmektir. Matür PNL'ler invazyon tarafındaki kapiller damar duvarına yapışabilme özelliğine sahiptirler ve aktif ameboid hareketlerle kapiller duvarı geçerek dokudaki patojenleri bulmakta ve öldürmektedirler (2).

### Nötrofilik polimorf nüveli lökositlerin gelişimi :

Nötrofilik PNL'ler kemik iliğinde comitted phagocyte stem cell'den olgunlaşırlar. Aşağı yukarı 10 güne ihtiyaç gösteren bu olgunlaşma döneminde hücrelerde maturasyon derecesine göre sınıflamaya yol açan karakteristik değişiklikler görünür hale gelir. Lökositler kemik iliğinde şekillenir.

Bu hücrelerin günlük turnover'i çok yüksektir (yaklaşık  $10^4$  hücre/gün). Granülopoesis, stimule ve inhibe edici faktörler tarafından regüle edilir. Stimulasyon faktörleri arasında monosit ve makrofajlardan salınan koloni stimüle edici faktörler (GM-CSF) (7), aktive lenfositler ve vasküler endotel sayılabilir (3,8). Nötrofil maturasyonu inhibisyonu, interferon (9), kemotaktik peptidler (10) ve laktoferrin enzimi (8,11) verildiğinde ya da karşılaştığında rapor edilmiştir. Laktoferrin, nötrofil granülleri komponentidir ve bir negatif feedback sistemi olarak hizmet görür. Lipo-oksijenaz ürünlerinin bu süreç üzerinde önemli bir etkisinin olup olmadığı bilinmiyor. Enfeksiyon veya inflamatuvar lezyondan salınan mediatörler, nötrofillerin sayısı ve fonksiyonları üzerinde etkilidir. PNL'ler olgunlaştıktan sonra periferik dolaşıma katılırlar. Hücrelerin hareket kabiliyetinin olması, muhtemelen kemik iliği sinuzoidlerinden çıkmalarına imkân veren en büyük faktördür. Hücre membranının altında uzanan fibril sistemi, aktin proteinleri örgüsü ve bunların miyozin ve diğer proteinlerle etkileşimleri hücrenin aktif ameboid hareketini yönlendirir. Bu hareketlerin yapılmasında gereken güç için metabolik enerji kaynağı glikolizistir. Membran dış yüzeyindeki reseptörler; mikroorganizmalarının öldürülmesinde çok önemli olan metabolik fonksiyonları, fagositozu, nötrofil hareketlerini ve yüzeylere adhezyonu aktive eden birçok substansa reaksiyon gösterebilme yeteneğine sahiptirler. Metabolik reaksiyon, indirgenmiş piridin nükleotidlerinden (NADPH) elektronlar alarak, onlara oksijen verip daha sonra reaktif metabolitleri haline çeviren bir enzim sisteminden doğar. Metabolik reaksiyonda, oksijen metabolizmasının ilk ürünü süperoksit anyon ( $O_2^-$ ), ikinci ürünü ise hidrojen peroksittir ( $H_2 O_2$ ). Bu iki ürün bakterisidal etkiye sahiptirler (2,4).

Nötrofilik polimorf nüveli lökositlerin fonksiyonları ve kaderi :

Nötrofilin myeloblasttan segmenter forma maturasyonu kemik iliğinde 7-10 günde olur. Kemik iliğinden sirkulasyona salınımdan sonra bazı PNL'ler kan damarlarının ortasında seyrederek şekilli elemanların ana kolonunu oluştururlar. Bu hücreler venöz girişimde hemen alınabilen hücrelerdir ve periferik kan nötrofil sayımı olarak ölçülürler. Bu hücrelere sirküle eden nötrofil havuzu da denir. Orta ağırlıkta bir kişide bu havuz 25 milyar hücre içerir. Diğer nötrofiller lümen merkezindeki ana kolon akımının periferinde, damar duvarı boyunca rulo yaparlar. Herhangi bir anda vasküler kompartmandaki nötrofillerin yaklaşık yarısı periferik kan örneğinde bulunmazlar. Bu saklı nötrofil popülasyonu marginal havuz olarak da adlandırılır. Muhtemelen margine olmuş lökositlerin çoğu gerçekte akciğer, dalak veya herhangi bir yerde sekestre olmaktadır. Bu hücreler sirküle eden hücrelerle serbestçe karışırlar. Endotel boyunca rulo halinde bulunan nötrofilik PNL'ler, dokudan damarlara diffüze olan substanslara cevap konumundadırlar (2). Mikroorganizmalardan veya mikroorganizmaların birbiriyle ya da hasarlı dokuyla etkileşmesinden yayılan moleküller, damarların endotel yüzeyini değiştirerek yapışkan bir hale getirir ve böylece PNL'ler rulo oluşumunu durdurarak sabit bir duruma geçerler (12). Ondan sonra nötrofiller endotel hücreleriyle etkileşerek, onların birbirinden ayrılmasına neden olur ve böylece PNL'ler bağ dokusuna doğru sürünerek ilerlerler (11,13). PNL'in endotele yapışma yeteneğini arttıran moleküller, aynı zamanda PNL'i iltihap kaynağına doğru cezbetme kapasitesine de sahiptir. Mikrobiale invazyon veya zedelenmeyle oluşan bu faktörler gradiyentine karşı PNL'in duyusuna ve cevabına kemotaksis, gradiyentdeki moleküllere ise kemotaktik faktörler adı verilir.

PNL'e yönelme yeteneğine sahip kemotaktik faktörler çok ve çeşitlidir. Bunlar arasında bakterial oligopeptitler (fMLP, lipitler), kompleman sistem proteinleri, C5a, koagülasyon sistem proteinleri, kemotaktik fragman, fibrinopeptit B, denatüre proteinler, kallikrein, ürat glikoprotein, lenfokinler, HETE, PAF, lökotrienler ve kazein sayılabilir (5,14). Kemotaktik faktör inaktivatörleri ise anaflatoksin inaktivatörü, anti C5a ve anti fMLP faktörleridir (5). Nötrofil immobilize edici faktör, Ig benzeri hücre resel inhibitörler, tümörlerden elde edilen faktör ve deaktivasyon ise kemotaksis inhibitörleri olarak bilinir (5).

Kemotaktik faktörler PNL'in dış yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. PNL'ler interstisyel aralıkdaki fibrillere bağlanır ve kemotaktik faktör gradiyentinin kaynağına doğru hareket ederler. Bunlar yüzmekten ziyade sürünerek hareket ederler ve tank-palet mekanizmasını kullanarak membranları üzerinde hareketle, doku mukopolisakkarit fibrillerine ve kollagen fibrillere yapışırlar (5).

Hareket için gerekli musküler kuvvet mikroflament sisteminin kontraktibilitesine ve varlığına bağlıdır. Bu sistemin bir üyesi olan aktin yetmezliği yada disfonksiyonunda, nötrofillerin migrasyon yeteneksizliğine ikincil olarak enfeksiyonlara eğilim artmaktadır (15). Yönlü hareket yeteneği direk olarak mikrotübüler sistemle ilgilidir. Hücre iskeletinin bu parçasının disfonksiyonu (ör. antitübülinlerle temas, kolşisin) organizasyon bozukluğu ile birlikte ve yönsüz hücre hareketine neden olmaktadır. Kartagener sendromunda bu tip bozukluk vardır (15).

PNL'in vasküler endotele adheransı ve migrasyonu akut inflamatuvar cevabın gelişmesinde başlangıç olaylarıdır. Nötrofil göçü süreci ekstrasvasküler kemoaktif peptidler ve lipitlerin oluşmasına bağlıdır.

Kemoaktif peptidler (C5a des arg , fMLP) ve diğ er lipit mediatörleri (PAF, LTB4),  $10^{-10}$  -  $10^{-6}$  M konsantrasyonlarda doza bağımlı olarak nötrofillerin endotel hücrelere adheransını artırır (14). Bu artmış adherans onların daha sonra dokulara göçü için önceden gerekli olan bir faktördür. Endotele nötrofil adheransı kemotaktik faktör tarafından dinamik bir nötrofil cevabı şeklinde stimule edilir (14).

Akut inflamatuvar cevabın ana mekanizmalarından biride granülositlerin kapiller endotel hücre tabakası vasıtasıyla çevre dokulara ya da yaralanma bölgesine göçüdür (16). Önce, granülosit stoplazmik proçesler vasıtasıyla endotel yüzeyine sıkıca adhere olur. Bu yapışma hücre yüzeyinde etken olan elektro kimyasal güçlerin sonucudur. Nötrofilin yüzeyel yükünün fizyolojik pH'da bazik gurubu bulunmayan karboksil köklerinin tabloya hakim oluşundan kaynaklandığı düşünölmektedir. Endotelial yüzey ise muhtemelen negatif yüklü çok sayıda karboksil gurubu taşımaktadır (1,4). Endotele sıkıca yapışan nötrofil bir psödopot çıkararak göçe hazırlanır. Segmente nükleuslarının büyük ölçüde deforme olabilirliliğine bağılı olarak endotel hücreleri arasına sıkışır. Hücre bağlantı yeri boyunca ilerleyen nötrofil endotel bazal membranına doğru kendine yol açmaya çalışır. Göçün değışik evrelerinde bulunan nötrofillerin seri kesitleri, psödopotun endotel hücreleri arasındaki bağlantı noktasını ayırdığını göstermiştir (1,12). Bu sıkı lüminal bağlantı noktası hücrenin geçişinden sonra süratle yenilenir. Granülosit, subendotelial tabakaya doğru bir geçit elde etmek için ikinci bir bariyer olan endotelial bazal membranla karşılaşır. Bu engel nötrofilin göçü sürdürmesini önler. Bu nedenle nötrofilin psödopotu endotel hücresi ile bazal membran arasında yer alacak şekilde yolunu değıştirir. İn vitro tekniklerle yapılan deneyler, kemoatraktanlarla 1 saat

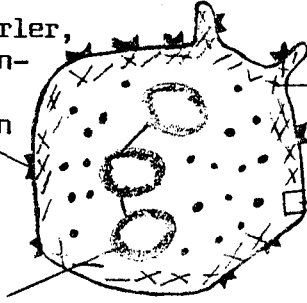
inkübe edildiğinde granülositlerin yaklaşık yarısının, 2 saat inkübe edildiğinde ise % 90'ının endotel bazal laminasının altına geçtiğini göstermiştir (16).

Granülositlerin endotel yüzeyine adheransı, endotel hücreleri arasına penetrasyonu ve bazal laminaya doğru yavaşça hareketlenmesi daha önce hem in vivo -fare derisinde (Hurley ve Xeros 1961), mezenterik venüllerde (Marchesi ve Florey 1960) ve tavşan pulmoner kapillerinde (Shaw 1980)- hem de in vitro olarak insan amnion epitelinde (Russo ve ark. 1981) gösterilmiştir (16). Esasen granülositin bazal membranı nasıl geçtiği tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, granülositlerin bazal laminada basit bir mekanikal ayrılmaya yol açtığı görüşünde iken (Shaw 1980), diğerleri enzimatik çözülmeden bahsederler (Williamson ve Grisham 1961). Yapılan çalışmalar ilk teoriyi destekler mahiyettedir. Sonunda bazal membranı delip geçen granülosit, damar çevresindeki bağ dokusu içine çıkar. Artan konsantrasyonlardaki inflamasyon mediatörlerine doğru hareket demek olan kemotaksisin, nötrofilin önü ve arka tarafındaki gradiyent konsantrasyonunun nötrofil tarafından hissedilebilme yeteneğine bağlı olduğuna inanılmaktadır (5). Eosinofiller ve monositler de damar duvarı arasından nötrofillerinkine benzer bir biçimde göç ederler.

Doku zedelenmesi hangi tip olursa olsun başlangıçta nötrofilik lökosit toplanmasına neden olur. Daha sonra PNL'in yerini mononükleer hücreler (monosit, makrofaj) ve lenfositler alır. Bazı akut (tifo) veya kronik (tbc) enfeksiyonlardaki hücrel cevap tipik olarak mononükleer olmakla birlikte başlangıçta kısa süreli bir PNL infiltrasyonu bulunur. Yapılan çalışmalar sonucu iltihaplı dokuya monositlerle PNL'lerin aynı zamanda göç ettiği, PNL'lerin daha sonra dejenere olarak parçalandığı ve ortadan kalktığı, fakat monositlerin doku makrofajlarına dönüşümle varlığını sürdürerek çoğaldığı anlaşılmıştır (7,8).

Dolaşımdan dokulara doğru olan bu göç sürecindeki total lökosit sayısı, 70 kg'lık bir kişi için günde 100 milyar hücredir. Bu nedenle PNL'in hayat siklusu yüksek turnover'a bağlıdır. PNL'ler ortalama 12 saatten az bir süre kanda dolaşırlar. PNL'ler eğer yabancı olduklarını tanıyabilirlerse dolaşıma salınan binlerce mikroorganizmayı fagosite ederler. Mikropları tanınır hale getirmede önemli bir mekanizma, bunların serum komponentleri ile kaplanması olayıdır. Organizmayı kaplayan bu moleküllere, **opsoninler** adı verilir. Majör plazma opsoninleri klasik veya alternatif yolla kompleman aktivasyonu neticesinde mikroorganizmalarda biriken Ig G ve C3, C3b fragmanlarıdır (1,2). Mikroorganizmayı kaplayan opsoninler PNL yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar. Bu etkileşimler, opsonize olan objeyi sarmak üzere PNL membranının hareket ederek psödotop şeklinde uzanmasına neden olur. Bir yerden bir yere gitme hareketinde olduğu gibi, bu hareket de hücre membranının altındaki aktin fibriller sistemi tarafından idare edilir. Bunu takiben fagolizozom oluşur ve granüller sekresyona başlar. Membranın bu yapısal özelliği süperoksit anyon ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumuna yol açar (11). Bu nötrofilik ürünlerin normal dokuya da zararlı olduğuna ve inflamasyonun önemli mediatörleri olabileceğine inanılır. Bu bölgede litik granüller enzimlerin toksik özellikleri, oksijen metabolitleri ve azurofilik granül enzimi myeloperoksidaz ve hidrojen peroksidin oluşturduğu potent bir mikrobisidal sistem mikroorganizmayı öldürmeye çalışır. Nötrofil stoplazmasında bulunan süperoksit dizmutaz ve katalaz ile indirgenmiş glutatyon metabolitleri hücreyi yukarıda sayılan bileşiklerden temizler. Süperoksit dizmutaz, süperoksiti hidrojen peroksid haline çevirir, katalaz ve indirgenmiş glutatyon ise hidrojen peroksidini parçalarlar (2,17).

Kemotaktik faktörler,  
kompleman fragman-  
ları, Ig 6 için  
eksternal membran  
reseptörleri

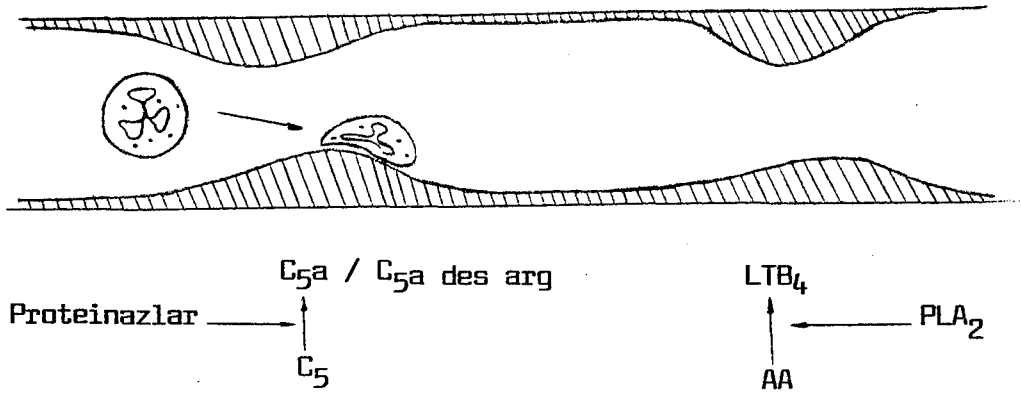


Hareket ve psödopod oluşumuyla ilgili  
submembran aktin filamentler örgüsü

Stimüle edildiğinde oksijeni süperoksit  
anyon ve hidrojen peroksit'e çeviren  
membran oksidaz enzimi

Segmente nükleus

FIGÜR 1 : Matür nötrofilin fonksiyonel anatomisi



FIGÜR 2 : Kemotaktik peptidler veya lipidler tarafından başlatılan nötrofil-endothel hücre adezyonu etkileşimi

Granülositlerin inflamasyondaki rolü :

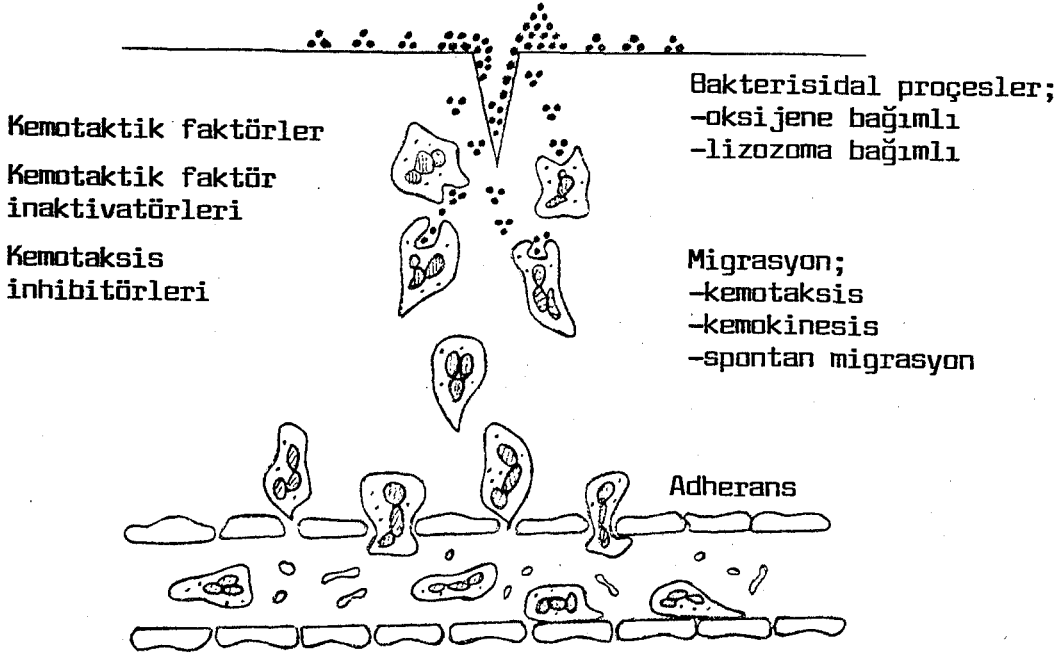
Nötrofiller, özellikle inflamasyon bölgesinde biriktiklerinde çeşitli biyolojik aktif kompaundlar sekrete ederler. Dokulara sekretuar ürünlerin salınımı, stoplazmik ürünlerin egzostozu ve plazma membranındaki metabolik olaylar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bağ ve kıkırdak doku zedelenmesi, inflamatuvar reaksiyonun aktivitesi ve nötrofil turnover'ı; laktoferin, elastaz ve kollagenaz gibi lizozomal içeriklerin salınımını regüle eden faktörlerdir (5). Birçok inflamatuvar mediatörler ise, sitotoksik oksijen radikalleri, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi bileşiklerin salınımına neden olur. Yukarıda sözü edilen lizozomal içerikler ve sitotoksik bileşikler tek başlarına ya da birlikte etkileşerek çeşitli yapısal zedelenmeye yol açabilirler (2,5).

Örneğin, endotel hücresi zedelendiğinde vasküler geçirgenlikte artma meydana gelir. Eğer, benzer zedelenme pulmoner kapiller sistemi tutarsa bir respiratuar distress sendromu oluşabilir (18).

Lökotrienler, lökositlerin çeşitli diğer kemotaktik faktör ve bileşiklerle teması sonucu oluşan potent inflamasyon mediatörleridir. Lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) şimdiye kadar tarif edilen bileşiklerin en potent olanıdır ve nötrofil adherans, aggregasyon ve kemotaksisini arttırır (19). Aynı zamanda in vitro olarak formillenmiş sentetik kemoaktif peptitler (ör. fMLP) ve C5a fragmanı gibi benzer potansiyel etki gösterir. Bununla beraber LTB<sub>4</sub>'ün lizozomal enzimlerin salınımını artırma yeteneği fMLP'nin sadece yarısı kadardır ve sonuçta bu kimyasal-immunolojik cevabı başlatma kapasitesi fMLP'nin yalnızca onda biri kadardır (5). LTB<sub>4</sub> ve daha az olmak üzere non-enzimatik formdaki izomerleri (kompaund I ve II) in vitro olarak nötrofil aggregasyonunu indüklerler. Bu bileşikler yalnız insanda değil, aynı zamanda fare ve tavşan nötrofillerinde, monositlerinde ve makrofajlarında etkilidir (20). Migrasyonu başlatma bakımından in vitro kemotaktik deneylerde bulunan etki potansiyeline göre sıralama şu şekildedir: LTB<sub>4</sub>-LTB<sub>4</sub>'ün non-enzimatik formdaki izomerleri (kompaund I ve II)-5HETE (19). Son zamanlarda tarif edilen lipooksijenaz ürünlerinden 20-OH-LTB<sub>4</sub>, 20-COOH-LTB<sub>4</sub>, 5(S), 12(S), D-HETE, 5,15 D-HETE ve 8,15 LTB<sub>4</sub> bileşiklerinin hepsi LTB<sub>4</sub>'den daha az potenttir (21). fMLP düşük konsantrasyonlarda migrasyonu indükler, yüksek konsantrasyonlarda ise belirgin bir deaktivasyon cevap patterni oluşur. Halbuki LTB<sub>4</sub> yüksek konsantrasyonda belirgin bir deaktivasyonla birlikte değildir (21). Çok düşük konsantrasyonlarda migrasyonu stimülasyon bakımından LTB<sub>4</sub> ve fMLP benzerdir (21). Sonuç olarak migratuar cevabı bu maddeler düzenlemektedir. Lökotrienler eosinofil migrasyonunu da aktive ederler (22). Böylece B lökotrienler sistemi, nötrofilin aktivasyonu yoluyla takviye edici bir hücre sel sinyal sistemi olarak görünmektedir (5). Nötrofil aggregasyon süreci,

küçük damarlarda mekanik bir tıkanmaya yol açabilir. İnflamatuar stimulas-yona ikincil olarak oluşan nötrofil agregatlarının sekestrasyonu birçok organa zarar verebilmektedir. Son zamanlarda, agregatların sıklıkla akciğer kapiller yatağında biriktikleri gösterilmiştir (16,23). Bu çalış-malarda kobra yılan zehiri gibi kompleman aktive edici faktörlerin ve-rilmesi, kanın hemodializ filtrelerine teması veya C5a fragmanları ve diğer kemotaktik peptidlerin verilmesinden sonra akciğere bir nötrofil girişi olduğu ve vasküler geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir (24,25). Bunun sonucu olarak kan  $pO_2$ 'da bir düşme olabilmekte ve respiratuar dis-tress sendromu görülebilmektedir (17,24). Nötrofil agregatlarının pulmoner vasküler yatakta uzun süreli birikimleri sonucu diffüz inters-tisyel akciğer infiltrasyonu ve fibrozisi gelişebilmektedir (24). Entere-san olarak kortikosteroidler in vitro şartlarda nötrofil agregatlarını çözebilirler (15,26). Bu mekanizmanın in vivo şartlarda da çok önemli olduğu kesinlik kazanmıştır. Nötrofil agregatlarının intravasküler formasyonunun başka bir sonucu da, deri damarlarındaki sekestrasyona bağlı olarak kutanöz vaskülit sendromuna yol açabilmesidir (23). Nötrofi-lik agregatların dokulara olan bu zararları yanı sıra başka bir meka-nizma yoluyla da doku zedelenmesi olmaktadır. Çok önemli olarak, hücre membranının mediatörler tarafından simultane olarak, etkilenmesi sitotok-sik potansiyele sahip intrasellüler sistemin aktivasyonuna yol açar. En iyi bilinenler toksik oksijen radikallerinin doğuşu, lizozomal içerik-lerin salınımı, hidrojen peroksit, myeloperoksidaz ve halit sistemidir (11,13). Bununla beraber, myeloperoksidaz aynı zamanda hidrojen peroksit ve halit kombinasyonunda fMLP gibi kemotaktik faktörleri inaktive eder (17,22). Mamaafih, doku zararlanmasında proteazlar da en az yukarıdaki ajanlar kadar önemlidir (25). Nötrofillerin endotel hücreleri üzerindeki

etkisiyle ilgili olarak mannitol, tokoferol gibi oksijen radikalleri çöppülerinin korunmaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Bundan başka süperoksit dizmutaz gibi enzimlerin bu radikalleri inaktive ederek hücre zararlanmasını azalttığı bilinir (2,17).



FİĞÜR 3 : İnflamatuvar reaksiyona yol açan olayların şematik tarifi

Endotel hücrelerinin granülosit adheransındaki rolü :

Endotel hücreleriyle granülositler arası etkileşimde en az üç yol vardır. Görünüşte granülositlerin tek afinitesi endotel hücreleri varlığında, endotele spontan adheransıdır. Bu olay normal şartlarda vasküler endotel ile marjinal granülosit popülasyonunun yakın ilişkisinin mekanizmasını kısmen açıklayabilir (27). İkinci yol ise, normal bir konakçı defansı için gerekli ve endotelyal zedelenme ile sonuçlanmayan bir olay olan granülositlerin kemotaktik faktör gradiyentine doğru cevabında, erken bir basamağı oluşturarak endotele reverzibl adheransıdır (1). Son zamanlarda,

granülosit endotel etkileşiminde bir üçüncü yol daha rapor edildi ki, bu da benzer şartlarda PNL'in, zedelenme nedeniyle salınan aktif oksijen metabolitlerinin ve proteazların etkisiyle endotele adhere olmasıdır (12). Bu etkileşim yeni bir endotel hasarı mekanizması olarak akut pulmoner vasküler yaralanma ve çok daha kronik bir vasküler yaralanma formu olan ateroskleroz'da gösterilmiştir (11).

Divalan katyonlar (Mg<sup>++</sup> ve Ca<sup>++</sup>) hem spontan GA, hem de AP ve fMLP ile stimüle edilen artmış adherans için gereklidir. Serum proteinlerinin GA'ı üzerine etkileri pek çalışılmamıştır. Zimmerman ve Hill albüminin spontan ve artmış GA'nı azalttığını göstermişlerdir (28). Albüminin bilinmeyen bir mekanizma ile granülositlerin cama ve plastik yüzeylere adheransını azalttığı rapor edilmiştir (29,30). Albüminin GA'nı azaltıcı bu etkisini endotel hücrelerinden prostasiklin salınımını etkileyerek ya da stabilize ederek yaptığı sanılmaktadır (31).

Bazı diğer granülosit fonksiyonları lipooksijenaz ürünleri tarafından ayarlanır. Bunlar arasında yabancı yüzeylere adherans (ör. naylon fibriller), ionofor aktivite v.s. vardır. Naylon fibrillere adherans bir ya da daha çok lizozomal enzimin salınımına bağlıdır (32).

#### Endotel süpernatantlarının veya granülosit siklik AMP'nin GA'a

#### etkisi :

PGI<sub>2</sub> ve diğer prostoglandinler, intrasellüler siklik AMP düzeylerini yükselterek inflamatuvar hücre fonksiyonlarını azaltıyor gibi görünmektedirler (33,34).

#### Endotel hücre katmanlarından PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) salınımı :

Endotel hücrelerinin çalkalanmasıyla ya da 2u/ml trombin ile stimüle edilmesiyle oluşan 6 keto PGF<sub>1α</sub> konsantrasyonunun, indometazin (10µg/ml)

ve aspirin (50µM) verilmesiyle % 95'den daha fazla azaltıldığı radioimmün-assay metodlarla ölçülerek gösterilmiştir. Egzojen PGI2'nin, granülosit süspansiyonunun fMLP'ye kemotaktik cevabını da inhibe ettiği gözlenmiştir (27).

LTB4 bir endojen PNL adherans ve kemotaksis agonistidir (19) ve aktive edilmiş granülositlerin endotele adezyonunu ayarlar. LTB4'ün inhibisyonu, PGI2 gibi prostanooidlerle stimüle edilen hücre içi siklik AMP'deki artışla ilgilidir (34). Granülosit içi siklik AMP'deki iki misli artma, daha önce granülositlerin endotel süpernatantlarıyla inkübasyonunda gözleendiği gibi LTB4 üretiminde belirgin bir inhibisyona neden olmaktadır (27). Sentetik PGI2 granülosit şiklik AMP düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Zimmerman ve Hill (1985), stimüle edilmemiş endotel hücrelerine GA'nın indometazin ve aspirin'le belirgin şekilde değişmediğini ileri sürdüler (28). Bu görüş siklooksijenaz ürünlerinin dinlenme durumunda GA'nı etkilemediğini akla getirmektedir. Endotel hücrelerinden elde edilen PGI2, yalnız veya diğer endotel hücre ürünleri ile kombinasyonunda, inflamatuvar mediatörlerce stimüle edilmiş granülosit adherans ve kemotaksisini azaltmaktadır.

Bu gözlemler, endotel hücrelerinin, inflamatuvar ve non-inflamatuvar durumlarda granülosit aktivitesi ve endotel-granülosit etkileşimini düzenleyen mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir (27).

#### Granülosit adheransı ve migrasyonu üzerine etkili ajanlar :

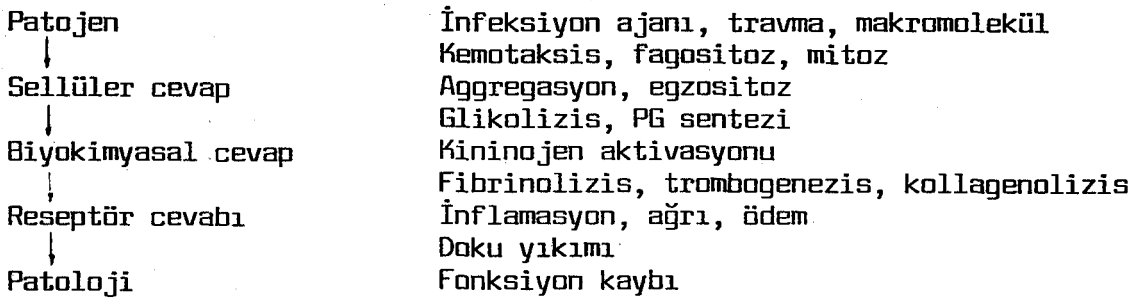
Daha önce yapılan çalışmalarda Mac Gregor ve ark. aspirin, etanol, prednison, sodyum salisilat, asetaminofen, indometazin, fenil bütazon ve kolşisinin GA'nı azalttığını göstermişlerdir (35,36). Niedermayer, Okamoto, Brigham ve Meyrick (1986) çalışmalarında düşük konsantrasyonda metil pred-

nisonun, indometazinin ve ibuprofenin GA üzerine etkisinin az olduğunu, kemotaksisi ise hiç etkilemediğini, ancak yüksek doz metil prednisonun adherans ve kemotaksisi inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir (37). Yüksek konsantrasyonda metil prednison, granülosit agregasyonu ve serbest oksijen radikalleri salınımı da inhibe eder. Bu bulgular, metil prednisonun hücre membran stabilizasyon etkisi (38), membrandaki akıcılığın değişikliği (26) granülosit fonksiyonlarının sekonder inhibitörlerinin indüksiyonu (32,39) ve diğer bazı temel hücre fonksiyonlarındaki azalma ile ilgili görülmektedir. Buchanan ve ark. prostasiklinin endotel kültürlerinde bazal granülosit adheransında değişiklik yapmadığını rapor etmişlerdir (37). Bu çalışma siklooksijenaz aktivitesi inhibisyonunun istirahatte GA üzerinde direk bir etkisi olmadığı görüşünü desteklemektedir (16). Thomson (1984) ise, kanser ekstratlarıyla indüklenen lökosit adheransı inhibisyonunun, bir kemoatraktan olan araşidonik asit metaboliti LTB<sub>4</sub>'ün salınımına bağlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca indometazinin, piroksikamın, aspirinin ve siklooksijenaz antagonistlerinin, LTB<sub>4</sub>, C5a des arg ve fMLP'yi belirgin ölçüde azaltarak lökosit adheransını inhibe ettiğini ileri sürmüştür (6).

#### NON-STEROİD ANTI İNFLAMATUAR İLAÇLAR :

Günümüzde çok çeşitli ve yaygın kullanım sahası bulan NSAİ ilaçların geçmişine baktığımızda, ilk jenerasyon olarak asetil salisilik asit, fenil butazon ve indometazini görmekteyiz. 1970'li yıllarda ikinci jenerasyon karboksilik asit türevleri ortaya çıkmıştır. 1980'lerin başında ise uzun etkileri nedeniyle günde bir kez ve düşük dozda kullanılan üçüncü jenerasyon oksikam gurubu tedaviye girmiştir. Yine bu arada, kendisi bir asit olmadığı halde, asidik NSAİ ilaçlar gibi etki gösteren proquazon'u da unut-

mamak gerekir. Antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmaları üzerinde yapılan araştırmalarla, bunların biyolojik ve lizozomal membranlar ile proteinlerin stabilizasyonuna, proteolitik enzimlerin inaktivasyonuna, antiinflamatuvar peptidlerin oluşmasına, kemotaksis, fagositoz, mikrotübül oluşumu üzerine ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunda etkili, olduğu gösterilmiştir (40). Kemotaksis ve fagositoz üzerindeki etkileri GA'nı inhibe etmelerinden kaynaklanmaktadır. NSAİ ilaçlar, hücre metabolizmasına direk ve indirek etkilerinin yanında prostoglandin sentezini de inhibe ederler. Bu inhibisyon endoperoksit biyosentezinde bir veya daha fazla noktadadır ve diğer inflamasyon mediatörlerinin kan damarları üzerindeki permeabiliteyi artırıcı etkileri de inhibe edilir. Prostoglandin sentezi inhibe olduğunda, prostasiklinin mide mukozası üzerindeki koruyucu etkisi de ortadan kalktığı için, bu ilaçlar gastro intestinal irritasyona neden olabilmektedir. Goodwin S. çalışmalarında, NSAİ ilaçların yalnızca inflamasyonu gidermekle kalmayıp hastalığın gelişimini de durdurduklarını doku-eklem harabiyetini önlediklerini yayınlamıştır. Bu çalışmada, PGE2'nin monositlerin kollagenaz yapımına ve kemik rezorpsiyonuna neden olan osteoklastları aktive edici faktörü uyardığı, ayrıca PGE2'nin kemiklerden kalsiyum kaybını direk olarak stimüle ettiği gösterilmiştir (41). Bu bulgular NSAİ ilaçların romatoid artrit patogeneğinde etkili olarak, doku-eklem harabiyetini önleyebileceklerini göstermektedir.



FIGÜR 4 : İnflamatuvar kaskat

Granülosit adheransının değerlendirilmesi :

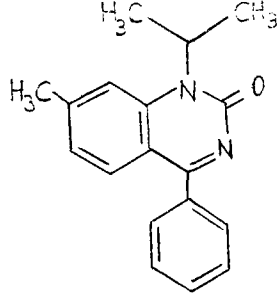
Adherans; granülosit marjinasyonu, diapedez, kemotaksis ve mikroorganizmanın fagositozunu etkileyebilen bir hücresel özelliktir.

Bu fonksiyonu değerlendirmek için cam boncuklar (Brandt 1965, Penny 1966, Kwarstein 1969), düz cam (Bandish 1957, Ruley 1976), kapiller tüpler (Garvin 1961, Bryant ve Sutcliffe 1972) veya paketlenmiş naylon fibriller (Mac Gregor 1974) kullanılmıştır (35,42). Bu metodların çoğu rutine sokma güçlüğü ve/veya teknik zorluklar nedeniyle kritize edilmişlerdir. Naylon fibriller paketinin adherans ölçümünde kullanılması kolonların tam ve aynı hacimde imal edilmesi güçlüğünden dolayı zorluk göstermektedir. Aynı zamanda pastör pipetlerinin iç çaplarındaki minimal değişiklikler veya kolonların uzunluğundaki değişimler uyumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Cam boncuklarla GA'nı ölçmek için bir çok değişik cam boncuk kolonları denenmiştir. Ancak her biri çeşitli dezavantaj ve hata kaynakları içermektedir. Bunlar daimi bir ısı su kabı ve infüzyon pompası gerektirmekte ve kolonlarda beklenmedik ölçüde non-adhere sekestre hücre artıkları kalmaktadır. Geniş çaplı cam boncukların kullanılmasının, sekestre olan hücrelerin atılımını kolaylaştırıp, sensitivite ile yeniden uygulanabilirliği artırdığı Lorente F.C. ve ark. tarafından açıklanmıştır (42).

Bu nedenle biz çalışmamızda Lorente F.C. ve ark.'larının disposable plastik enjektörlere yerleştirilen cam boncuklar yöntemini kullandık (42). Bu metodun; basit, ucuz, özel bir teknik ve ekip gerektirmeyen, yeniden uygulanabilirlik oranı çok yüksek olan ve aynı kişilerin değişik günlerdeki ölçüm farkları minimal olan pratik ve faydalı bir metod olduğu ileri sürülmüştür (42).

**PROQUAZON :**

Açık formülü: 1-isopropyl-4 phenyl-7 methyl-2 (1H)-quinazolinone'dur.



Proquazon, quinazolonlar denen yeni bir sınıfa ait NSAİ ilaçtır. Bu bileşikler farmakolojik aktivite yönünden test edildiğinde, kardiyovasküler ve santral sinir sisteminde çok az ya da hiç farmakolojik aktivite göstermezler. Çalışmalarda, adrenelektominin ve/veya hipofizektominin proquazonun antiinflamatuvar aktivitesini değiştirmediğinden antiinflamatuvar aktivitenin pitüiter-adrenal eksenli uyarılmayla ilgili olmadığını göstermiştir (40). Proquazon, inflamasyondan sorumlu doku mediatörlerini engelleyerek, selektif olarak lizozomal membranı stabilize ederek ve PG sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Oral alımından sonra süratle absorbe olur ve maksimum kan düzeyine yaklaşık 1 saatte ulaşır. İnflamasyonlu eklemlerde yüksek konsantrasyona ulaşması 2-3 saat alır (43). Süratle atılabildiğinden, birikmesinden doğabilecek yan etkilere yol açmaz.

Hayvan deneyleri, proquazonun antipiretik ve antiinflamatuvar etkisinin indometazininki kadar, analjezik etkisinin ise indometazinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sıçanda indometazinden daha az ülserojeniktir (43).

Klinik olarak romatoid hastalıklarda olan akut ve kronik inflamasyonları hızla azaltır, bununla eş zamanlı olarak ağrı azalır ve eklemin hareket yeteneği artar. Akut gut atağını 2-3 günde durdurur ve yükselmiş

olan kan ürik asit düzeyini normalleştirir. Proquazonun analjezik ve anti-inflamatuar etkisi kalıcıdır ve uzun süreli kullanımında genellikle iyi tolere edilir (43).

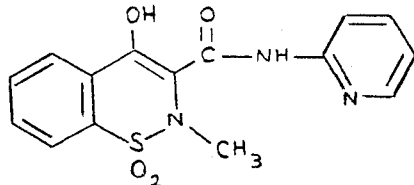
J. Gabka tarafından yapılan bir çalışmada, proquazonun indometazinden daha çabuk ve kuvvetli olarak etkidiği gösterilmiştir (10). Proquazon uzun süre kullanıldığında etkisi artar. Genellikle RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda uzun süreli tedavi gerekir ve verilen ilaç birkaç hafta sonra etkinliğini kaybetmeye başlar. Proquazonun ise buna ters bir etkisi vardır. İndometazinle proquazon arasında yapılan çift kör bir çalışmada, başlangıçta indometazin daha etkili olmasına karşın, sonra olay tersine dönmüş ve 12 haftalık deneyin 6. haftasından sonra proquazon kesin olarak indometazine üstünlük göstermiştir (10). Bu da proquazonun uzun süreli kullanım için uygun olduğunu gösterir.

Dejeneratif eklem hastalıklarında proquazon, indometazine göre belirgin olarak daha iyi tolere edilmektedir. Gastrointestinal yan etkilerin sayısı ve diğer çeşitli yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi daha az görülmüştür. Romatoid artritte proquazon, indometazine göre % 25 daha az yan etki göstermektedir (40).

Proquazon; dejeneratif eklem hastalıkları (Kalça, diz ve diğer eklemlerin osteoartritleri) ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, ankilozan spondilit) kullanılmaktadır.

### PİROKSİKAM :

Kimyasal olarak 4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2 benzothiazin-3-carboxamide 1,1 dioxide'dir. Molekül formülü: C<sub>15</sub> H<sub>13</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> S.



Piroksikam oral yolla uygulandığında gayet iyi absorbe olmaktadır. Alındıktan 30 dakika sonra plazmada tesbit edilir, 1 saatte doruk düzeyin % 80'ine ulaşmaktadır. Birlikte alınan besinler ve antiasitler piroksikamın absorbsiyonunu etkilemezler. Uzun süreli uygulamada ilacın absorbsiyonu ve kan konsantrasyonu değişmemektedir.

Midenin güçlü asit ortamı, asit özellikteki ilacın iyonizasyonunu inhibe etmektedir. İlaç kana geçince, kanın ph ortamında büyük ölçüde iyonize olmakta ve bu durumda hidrofilik niteliği artan ilaç plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanmaktadır. Bu bağlanma aspirin veya oral antikoagülanların verilmesiyle etkilenmemektedir. İnflamasyonun bulunduğu dokuda ph düşer ve ilaç non-iyonize hale dönüşerek dokuya girer. Piroksikamın insanda yarılanma süresi 45 saattir. İlacın 7-10 günlük sürekli kullanımı ile stabil plato seviyesi oluşmaktadır. Bir dozun atlanması bu plato seviyesini etkilemez. Piroksikam karaciğerde metabolize olur. Metabolitler glukronik asitle bağlanarak itrah edilir. Günlük dozun % 50'si bu şekilde atılmaktadır. Piroksikamın biyotransformasyon ürünleri idrar ve feçes ile itrah edilmektedir (45).

Piroksikamın antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkisi hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Laboratuvar hayvanlarında piroksikamın eritemi, doku proliferasyonunu, ateş ve ağrıyı inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Biyolojik yarılanma zamanının uzun olmasına bağlı olarak 20 mg piroksikamın tek dozu 24 saat süren terapötik kan konsantrasyonu sağlamaktadır. Piroksikamın vücutta yayılımı ile sinovial sıvıya geçişi süratli ve çok iyidir. Sinovial sıvıda ilacın konsantrasyonu plazmadakinin % 40'ı oranındadır (45).

Alındıktan 1 saat sonra post-operatif ve post-travmatik ağrılarda

analjezik etki sağlamaktadır. Akut gut olgularında ağrı 2 saat içinde kontrol edilmektedir.

BUN düzeylerinin reverzibl olarak yükselme eğilimi göstermesi, piroksikamın diğer NSAİ ilaçlar gibi renal prostoglandinleri inhibe etmesiyle ilgili görülmektedir.

Piroksikam; akut ve kronik romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, akut gut atağı, akut iskelet adaleleri rahatsızlıkları, eklem dışı romatizma ve omurganın ağrılı durumları, post-travmatik ve post-operatif ağrılar, migren, dismenore gibi durumlarda kullanılmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji laboratuvarlarında yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 19-42 (ortalama 25,5) arasında değişen hastanemiz doktor, intern doktor, hemşire ve teknisyenlerinden oluşan 50 sağlıklı gönüllü katıldı (25 erkek, 25 kadın). Çalışmaya katılanların diabetik olmamasına, alkol ya da herhangi bir ilaç almamış olmalarına dikkat edildi. 50 gönüllü rastgele iki gruba bölünerek önce spontan % granülosit adheransları hesaplandı. Sonra kendilerine proquazon 300 mg (Biarison) bir adet ya da piroksikam 20 mg (Piroksan) bir adet verildi. Çalışmada kullanılan ilaçlar piyasadan satın alınarak temin edildi. Proquazon alanlardan 1 saat sonra, piroksikam alanlardan ise 2 saat sonra yeniden kan alınarak % granülosit adheransları hesaplandı. Daha sonra her kişi için almış oldukları ilacın yaptığı % granülosit adheransı inhibisyonu hesaplandı.

Granülosit adheransını hesaplamada Lorente F.C. ve ark.'larının plastik enjektörler içine yerleştirilmiş cam boncuklar yöntemi kullanıldı (42). Bu yöntemde bahsedildiği üzere, önce hastalardan iki adet heparinize kan örneği alındı. Örneklerden birincisinde Coulter Counter otomatik kan sayım aleti ile beyaz küreler sayıldı ve Wright boyası ile boyanarak % granülosit sayısı hesaplandı. Bu değer orijinal örneğin granülosit sayısı/ml olarak kabul edildi. Diğer kan örneği ise aşağıda anlatılan şekilde hazırlanan enjektörlerinin içine konuldu. 5 cc'lik SET marka plastik enjektörlerin içine bir gece önceden distile su ile yıkanmış ve etüvde

kurutulmuş ortalama çapı 4.5 mm. olan 65 adet cam boncuk yerleştirildi. Enjektörlerin alt ucu lastik tapa ile kapatıldıktan sonra cam boncuk kolonuna taze alınmış 1 cc. heparinize kan (50 u/ml) ilâve edilerek pistonları yerleştirildi. Enjektörler kendi imâlatımız olan, 2 rpm. hızla dönen alete yerleştirildi ve 37 C'daki etüve konarak 30 dakika döndürüldü. Sürenin sonunda enjektörün pistonu çıkarılarak 2 cc. Hank's solusyonu (ph: 7.2) ilâve edildi ve alttaki lastik tapa çıkarılıp, yerçekimi etkisiyle ve hafif darbelerle vurularak enjektör içeriği plastik bir tüp içinde toplandı. Toplanan materyal ortalama 2.75 cc. idi. Bu materyalden de beyaz küre sayımı ve Wright boyası ile boyanıp % granülosit sayısı hesaplandı. Bu değerde toplanan materyal örneğinin granülosit sayısı/ml olarak kabul edildi. Daha sonra şu formülle granülosit adheransı hesaplandı:

$$100 - \frac{\text{Granülosit sayısı/ml (topl. materyalde)} \times 2.75}{\text{Granülosit sayısı/ml (orijinal örnek)}} \times 100 = \% \text{ GA}$$

Tüm işlemler ikişer kez çalışılıp, granülosit adheransını belirlemek için iki değer ölçümünün aritmetik ortalaması alındı.

Granülosit adheransı inhibisyonu ise aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\% \text{ GAİ} = \frac{\% \text{ GA (ilaç öncesi)} - \% \text{ GA (ilaç sonrası)}}{\% \text{ GA (ilaç öncesi)}}$$

#### İstatistiksel Yöntem :

Çalışmamızda istatistikî yöntem olarak eşler arası ve ortalamalar arası farkın önemlilik testi kullanılmıştır (Student's t testi).

Tüm işlemler BASIC dilinde programlanarak APPLE 2-c bilgisayar ile yapılmıştır.

## B U L G U L A R

Bu çalışmada proquazon ve piroksikam verilen sağlıklı gönüllü kişilerin cins ve yaş gurupları arasında herhangi bir istatistiki fark bulunmadı. Proquazon gurubunun yaş ortalaması: 25.48 iken piroksikam gurubunun yaş ortalaması 25.6 idi.

Çalışmamıza katılan 50 sağlıklı gönüllünün ölçülen % granülosit adheransı ortalaması  $70.3 \pm 8.31$  idi (Tablo 1). Cinslere göre % granülosit adheransı ise kadınlarda  $74.08 \pm 7.83$  iken erkeklerde  $66.51 \pm 7.06$  bulundu. Proquazon verilen 25 gönüllünün ilaç almadan ölçülen % granülosit adheransı ortalaması  $71.17 \pm 7.41$  (Tablo 3,5,10-Diagram II) ve 300 mg tek doz proquazon verildikten 1 saat sonra ölçülen % granülosit adheransı ortalaması  $51.59 \pm 11.08$  bulundu (Tablo 4,5,10-Diagram II). Proquazonun yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu ortalaması  $27.85 \pm 11.73$  bulundu ve inhibisyon istatistiki açıdan ileri derecede önemli idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 5,9,10-Diagram IV).

Piroksikam verilen 25 gönüllünün ilaç öncesi % granülosit adheransı ortalaması  $69.33 \pm 9.1$  (Tablo 6,8,10-Diagram III) ve 20 mg tek doz piroksikam verildikten 2 saat sonra ölçülen % granülosit adheransı ortalaması  $50.77 \pm 8.81$  bulundu (Tablo 7,8,10-Diagram III). Piroksikamın yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu ise  $26.57 \pm 6.85$  bulundu ve bu inhibisyon da istatistiki açıdan ileri derecede önemli idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 8,9,10-Diagram IV).

Proquazon ile piroksikamın yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonları arasında istatistiki açıdan önemli bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 9,10-Diagram V).

OLGU NO	CİNS	GRANÜLOSİTLER						% G A	OLGU NO	CİNS	GRANÜLOSİTLER						% G A
		BAŞLANGIÇ		CAM BONCUKLARLA İŞLEMEN SONRA							BAŞLANGIÇ		CAM BONCUKLARLA İŞLEMEN SONRA				
		B K	% P	B K 1	% P	B K 2	% P				B K	% P	B K 1	% P	B K 2	% P	
1	E	6200	60	1300	45	1200	41	60.19	26	K	6900	59	1200	36	1300	30	72.24
2	K	8400	67	1100	35	1000	40	80.82	27	K	9800	65	900	31	1000	34	86.64
3	K	9100	64	1400	35	1300	43	75.23	28	E	9100	53	2200	33	1800	40	58.78
4	E	6600	68	1000	46	1200	44	69.73	29	E	6500	56	800	36	800	30	80.06
5	K	7100	62	900	24	600	26	88.38	30	K	4600	60	700	36	600	40	75.49
6	E	7500	63	1600	44	1500	40	62.05	31	K	6700	51	1200	20	1300	22	78.83
7	K	5200	54	1200	28	1100	28	68.47	32	E	6100	62	1100	36	1200	28	73.39
8	E	8300	68	1600	42	1300	45	69.38	33	K	7300	69	1900	42	1700	32	63.37
9	E	7400	57	1400	45	1400	37	62.58	34	E	6400	66	1200	50	1100	55	60.78
10	E	6300	53	1500	37	1600	38	52.11	35	K	6900	62	900	38	800	42	78.21
11	E	8300	66	1800	53	1600	50	55.97	36	E	6400	50	1100	28	1200	30	71.29
12	K	8100	54	2100	14	1800	12	83.97	37	K	7500	60	1300	30	1300	36	73.78
13	K	7800	69	1300	46	1400	30	74.00	38	E	6900	64	1100	37	1100	38	74.31
14	K	8400	70	1500	44	1400	44	70.16	39	E	7600	52	1300	30	1100	34	73.42
15	K	6500	60	1200	28	1200	26	77.15	40	K	6500	60	1300	48	1300	42	58.75
16	E	8400	56	2000	36	1600	39	60.71	41	K	6900	60	1500	44	1300	46	58.12
17	E	7000	51	1500	25	1500	32	67.07	42	E	7500	56	1400	42	1500	40	61.10
18	K	6700	59	1100	30	1100	38	73.98	43	K	4200	52	900	26	900	24	71.67
19	E	5600	56	1100	42	1100	42	60.45	44	E	6700	76	1200	42	1000	56	71.26
20	K	9500	64	2000	50	1900	40	60.20	45	E	7300	55	1100	34	1500	34	69.73
21	K	5500	70	900	44	800	36	75.57	46	K	8400	60	1500	28	1300	34	76.48
22	E	5700	66	1000	48	1100	50	62.35	47	E	10600	63	1800	42	1800	38	70.35
23	K	8500	61	1100	49	1200	42	72.34	48	K	7200	70	1200	36	1000	30	80.03
24	E	7500	60	1200	45	1500	40	65.17	49	K	6600	50	1200	20	1300	22	78.09
25	E	6200	56	1200	50	900	34	73.62	50	E	6700	62	1100	34	1000	32	77.02

TABLO 1 : ÇALIŞMA GURUBU OLGULARININ % GRANÜLOSİT ADHERANSI DEĞERLERİ

KADIN		ERKEK	
OLGU NO	% GRANÜLOSİT ADHERANSI	OLGU NO	% GRANÜLOSİT ADHERANSI
1	80.82	1	60.19
2	75.23	2	69.73
3	88.38	3	62.05
4	68.47	4	69.38
5	83.97	5	62.58
6	74.00	6	52.11
7	70.16	7	55.97
8	77.15	8	60.71
9	73.98	9	67.07
10	60.20	10	60.45
11	75.57	11	62.35
12	72.34	12	65.17
13	72.24	13	73.62
14	86.64	14	58.78
15	75.49	15	80.06
16	78.83	16	73.39
17	63.37	17	60.78
18	78.21	18	71.29
19	73.78	19	74.31
20	58.75	20	73.42
21	58.22	21	61.10
22	71.66	22	71.26
23	76.48	23	69.73
24	80.03	24	70.35
25	78.09	25	77.02

GURUPLAR ARASI FARKIN ÖNEMLİLİK TESTİ

t: 3.59

p < 0.01

TABLO 2 : ÇALIŞMA GURUBUNDAKİ KADIN VE ERKEKLERİN % GRANÜLOSİT ADHERANSI DEĞERLERİ

OLGU		GRANÜLOSİTLER						% GRANÜLOSİT ADHERANSI
NO	CİNSİ	BAŞLANGIÇ		İLAÇ ÖNCESİ				
		B K	% P	B K 1	% P	B K 2	% P	
1	E	6200	60	1300	45	1200	41	60.19
2	K	8400	67	1100	35	1000	40	80.82
3	K	9100	64	1400	35	1300	43	75.23
4	E	6600	68	1000	46	1200	44	69.73
5	K	7100	62	900	24	600	26	88.38
6	E	7500	63	1600	44	1500	40	62.05
7	K	5200	54	1200	28	1100	28	68.47
8	E	8400	56	2000	36	1600	39	60.71
9	E	7000	51	1500	25	1500	32	67.07
10	K	9500	64	2000	50	1900	40	60.20
11	K	8500	61	1100	49	1200	42	72.34
12	E	7500	60	1200	45	1500	40	65.17
13	K	6700	51	1200	20	1300	22	78.83
14	E	6100	62	1100	36	1200	28	73.39
15	K	7300	69	1900	42	1700	32	63.37
16	E	6400	66	1200	50	1100	55	60.78
17	K	6900	62	900	38	800	42	78.21
18	E	6400	50	1100	28	1200	30	71.29
19	K	7500	60	1300	30	1300	36	73.78
20	E	6900	64	1100	37	1100	38	74.31
21	E	7600	52	1300	30	1100	34	73.42
22	K	8400	60	1500	28	1300	34	76.48
23	E	10600	63	1800	42	1800	38	70.35
24	K	7200	70	1200	36	1000	30	80.03
25	E	6700	62	1100	34	1000	32	77.02

TABLO 3 : PROQUAZON GRUBUNUN İLAÇ ÖNCESİ % GRANÜLOSİT ADHERANSI DEĞERLERİ

OLGU		GRANÜLOSİTLER						% GRANÜLOSİT ADHERANSI
NO	CİNSİ	BAŞLANGIÇ		İLAÇ SONRASI				
		B K	% P	B K 1	% P	B K 2	% P	
1	E	6200	60	1700	55	1900	52	28.92
2	K	8400	67	1400	56	1200	48	66.77
3	K	9100	64	1400	70	1500	66	53.49
4	E	6600	68	1200	59	1000	58	60.54
5	K	7100	62	1400	36	1200	30	73.01
6	E	7500	63	1600	50	1500	55	52.71
7	K	5200	54	1600	32	1600	35	47.51
8	E	8400	56	1800	49	1400	48	54.58
9	E	7000	51	1500	51	1500	49	42.23
10	K	9500	64	2700	61	2700	57	27.95
11	K	8500	61	1300	61	1200	59	60.20
12	E	7500	60	1300	62	1300	64	49.95
13	K	6700	51	1600	38	1600	30	56.22
14	E	6100	62	1300	44	1400	56	50.70
15	K	7300	69	1900	58	1500	62	44.54
16	E	6400	66	2000	60	1500	60	31.65
17	K	6900	62	1200	48	1100	56	61.69
18	E	6400	50	1100	44	1200	48	54.45
19	K	7500	60	1500	46	1600	52	53.49
20	E	6900	64	1200	48	1400	52	59.39
21	E	7600	52	1600	54	1800	46	41.13
22	K	8400	60	1700	60	1500	42	54.98
23	E	10600	63	2300	65	1800	58	47.72
24	K	7200	70	1200	55	1200	51	65.29
25	E	6700	62	1200	53	1300	56	54.85

TBALD 4 : PROQUAZON GRUBUNUN İLAÇ SONRASI % GRANÜLOSİT ADHERANSI DEĞERLERİ

OLGU NO	CİNS	% GRANÜLOSİT ADHERANSI		% GRANÜLOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONU
		PROQUAZON ÖNCESİ	PROQUAZON SONRASI	
1	E	60.19	28.92	51.95
2	K	80.82	66.77	17.38
3	K	75.23	53.49	28.89
4	E	69.73	60.54	13.18
5	K	88.38	73.01	17.39
6	E	62.05	52.71	15.05
7	K	68.47	47.51	30.61
8	E	60.71	54.58	10.11
9	E	67.07	42.23	37.04
10	K	60.20	27.95	53.57
11	K	72.34	60.20	16.79
12	E	65.17	49.95	23.35
13	K	78.83	56.22	28.69
14	E	73.39	50.70	30.91
15	K	63.37	44.54	29.71
16	E	60.78	31.65	47.92
17	K	75.75	57.37	21.12
18	E	71.29	54.45	23.62
19	K	73.78	53.49	27.50
20	E	74.31	59.39	20.07
21	E	73.42	41.13	43.97
22	K	76.48	54.98	28.11
23	E	70.35	47.72	32.16
24	K	80.03	65.29	18.41
25	E	77.02	54.85	28.78

EŞLER ARASI FARKIN ÖNEMLİLİK TESTİ t: 13.88 p < 0.001

TABLO 5 : PROQUAZON GRUBUNUN İLAÇ ÖNCESİ VE SONRASI % GRANÜLOSİT ADHERANSLARI VE % GRANÜLOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONLARI

OLGU		GRANÜLOSİTLER						% GRANÜLOSİT ADHERANSI
NO	CİNE	BAŞLANGIÇ		İLAÇ ÖNCESİ				
		B K	% P	B K 1	% P	B K 2	% P	
1	E	8300	68	1600	42	1300	45	69.38
2	E	7400	57	1400	45	1400	37	62.58
3	E	6300	53	1500	37	1600	38	52.11
4	E	8300	66	1800	53	1600	50	55.97
5	K	8100	54	2100	14	1800	12	83.97
6	K	7800	69	1300	46	1400	30	74.00
7	K	8400	70	1500	44	1400	44	70.16
8	K	6500	60	1200	28	1200	26	77.15
9	K	6700	59	1100	30	1100	38	73.98
10	E	5600	56	1100	40	1100	42	60.45
11	K	5500	70	900	44	800	36	75.57
12	E	5700	66	1000	48	1100	50	62.35
13	E	6200	56	1200	30	900	34	73.62
14	K	6900	59	1200	36	1300	30	72.24
15	K	9800	65	900	31	1000	34	86.64
16	E	9100	53	2200	33	1800	40	58.78
17	E	6500	56	800	36	800	30	80.06
18	K	4600	60	700	36	600	40	75.49
19	K	6500	60	1300	48	1300	42	58.75
20	K	6900	60	1500	44	1300	46	58.22
21	E	7500	56	1400	42	1500	40	61.10
22	K	4200	52	900	26	900	24	71.66
23	E	6700	76	1200	42	1000	56	71.26
24	E	7300	55	1100	34	1500	34	69.73
25	K	6000	50	1200	20	1300	22	78.09

TABLO 6 : PİROKSİKAM GRUBUNUN İLAÇ ÖNCESİ % GRANÜLOSİT ADHERANSI DEĞERLERİ

OLGU		GRANÜLSİTLER						% GRANÜLSİT ADHERANSI
NO	CİNSİ	BAŞLANGIÇ		İLAÇ SONRASI				
		B K	% P	B K 1	% P	B K 2	% P	
1	E	8300	68	1400	56	1700	61	55.64
2	E	7400	57	1500	52	1800	50	45.24
3	E	6300	53	1800	45	1400	51	37.24
4	E	8300	66	1700	61	2000	60	43.85
5	K	8100	54	1800	30	2200	30	62.28
6	K	7800	69	1600	60	1500	52	54.22
7	K	8400	70	1800	68	1400	60	51.23
8	K	6500	60	900	57	1100	56	60.20
9	K	6700	59	1800	50	1400	42	48.24
10	E	5600	56	1400	47	1400	47	42.30
11	K	5500	70	1000	54	1000	58	60.00
12	E	5700	66	1200	56	1300	56	48.83
13	E	6200	56	1400	50	1600	43	45.03
14	K	6900	59	1600	46	1600	47	49.74
15	K	9800	65	1200	42	1300	45	76.49
16	E	9100	53	1800	60	1800	58	39.45
17	E	6500	56	900	50	1000	56	61.85
18	K	4600	60	1000	44	1200	48	49.39
19	K	6500	60	1700	48	1700	46	43.66
20	K	6900	60	1900	48	1500	50	44.81
21	E	7500	56	1500	48	1500	50	51.87
22	K	4200	52	1000	44	1000	36	49.63
23	E	6700	76	1900	58	2100	50	41.88
24	E	7300	55	1400	53	1100	60	51.99
25	K	6600	50	1900	26	1500	34	58.16

TABLO 7 : PİROKSİKAM GRUBUNUN İLAÇ SONRASI % GRANÜLSİT ADHERANSI DEĞERLERİ

DİĞU NO	CİNS	% GRANÜLOSİT ADHERANESİ		% GRANÜLOSİT ADHERANESİ İNHİBİSYONU
		PİROKSİKAM ÖNCESİ	PİROKSİKAM SONRASI	
1	E	69.38	55.64	19.81
2	E	62.58	45.24	27.71
3	E	52.11	37.24	28.53
4	E	55.97	43.85	21.66
5	K	83.97	62.28	25.83
6	K	74.00	54.22	26.72
7	K	70.16	51.23	26.26
8	K	77.15	60.20	21.98
9	K	73.98	48.24	34.79
10	E	60.45	42.30	30.03
11	K	75.57	60.00	20.60
12	E	62.35	48.83	21.69
13	E	73.62	45.03	38.84
14	K	72.24	49.74	31.14
15	K	86.64	76.49	11.71
16	E	58.78	39.45	32.89
17	E	80.06	61.85	22.74
18	K	75.49	49.39	34.57
19	K	58.75	43.66	25.68
20	K	58.22	44.81	23.05
21	E	61.10	51.87	15.10
22	K	71.67	49.63	30.75
23	E	71.26	41.88	41.22
24	E	69.72	48.01	25.44
25	K	78.09	58.16	25.52

EŞLER ARASI FARKIN ÖNEMLİLİK TESTİ t: 17.3 p < 0.001

TABLO 8 : PİROKSİKAM GRUBUNUN İLAÇ ÖNCESİ VE SONRASI % GRANÜLOSİT ADHERANGLARI VE % GRANÜLOSİT ADHERANESİ İNHİBİSYONLARI

OLGU NO	CİNS	PROQUAZONUN YOL AÇTIĞI % G.A.I.	OLGU NO	CİNS	PİROKSİKAMIN YOL AÇTIĞI % G.A.I.
1	E	51.95	1	E	19.81
2	K	17.38	2	E	27.71
3	K	28.89	3	E	28.53
4	E	13.18	4	E	21.66
5	K	17.39	5	K	25.83
6	E	15.05	6	K	26.72
7	K	30.61	7	K	26.26
8	E	10.11	8	K	21.98
9	E	37.04	9	K	34.79
10	K	53.57	10	E	30.03
11	K	16.79	11	K	20.60
12	E	23.35	12	E	21.69
13	K	28.69	13	E	38.84
14	E	30.91	14	K	31.14
15	K	29.71	15	K	11.71
16	E	47.92	16	E	32.89
17	K	21.12	17	E	22.74
18	E	23.62	18	K	34.57
19	K	27.50	19	K	25.68
20	E	20.07	20	K	23.05
21	E	43.97	21	E	15.10
22	K	28.11	22	K	30.75
23	E	32.16	23	E	41.22
24	K	18.41	24	E	25.44
25	E	28.78	25	K	25.52

İKİ GRUP ARASINDAKİ FARKIN ÖNEMLİLİK TESTİ t: 0.47 p > 0.05

TABLO 9 : PROQUAZON VE PİROKSİKAMIN YOL AÇTIĞI % GRANÜLOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONLARI

Ö L G Ü			% GRANÜLOSİT ADHERANSI		% G.A.İ.	Ö L G Ü			% GRANÜLOSİT ADHERANSI		% G.A.İ.
NO	CİNS	YAŞ	PROQUAZON ÖNCESİ	PROQUAZON SONRASI		NO	CİNS	YAŞ	PİROKSİKAM ÖNCESİ	PİROKSİKAM SONRASI	
1	E	23	60.19	28.92	51.95	1	E	25	69.38	55.64	19.81
2	K	19	80.82	66.77	17.38	2	E	26	62.58	45.24	27.71
3	K	23	75.23	53.49	28.89	3	E	26	52.11	37.24	28.53
4	E	23	69.73	60.54	13.18	4	E	26	55.97	43.85	21.66
5	K	23	88.38	73.01	17.39	5	K	21	83.97	62.28	25.83
6	E	24	62.05	52.71	15.05	6	K	24	74.00	54.22	26.72
7	K	23	68.47	47.51	30.61	7	K	21	70.16	51.23	26.26
8	E	21	60.71	54.58	10.11	8	K	23	77.15	60.20	21.98
9	E	23	67.07	42.23	37.04	9	K	23	73.98	48.24	34.79
10	K	29	60.20	27.95	53.57	10	E	24	60.45	42.30	30.03
11	K	22	72.34	60.20	16.79	11	K	23	75.57	60.00	20.60
12	E	23	65.17	49.95	23.35	12	E	29	62.35	48.83	21.69
13	K	29	78.83	56.22	28.69	13	E	23	73.62	45.03	38.84
14	E	28	73.39	50.70	30.91	14	K	26	72.24	49.74	31.14
15	K	24	63.37	44.54	29.71	15	K	24	86.64	76.49	11.71
16	E	24	60.78	31.65	47.92	16	E	25	58.78	39.45	32.89
17	K	24	78.21	61.69	21.12	17	E	25	80.06	61.85	22.74
18	E	36	71.29	54.45	23.62	18	K	25	75.49	49.39	34.57
19	K	23	73.78	53.49	27.50	19	K	24	58.75	43.66	25.68
20	E	34	74.31	59.39	20.07	20	K	24	58.22	44.81	23.05
21	E	42	73.42	41.13	43.97	21	E	36	61.10	51.87	15.10
22	K	24	76.48	54.98	28.11	22	K	31	71.67	49.63	30.75
23	E	25	70.35	47.72	32.16	23	E	30	71.26	41.88	41.22
24	K	22	80.03	65.29	18.41	24	E	32	69.73	51.99	25.44
25	E	26	77.02	54.85	28.78	25	K	24	78.09	58.16	25.52

TABLO 10 : PROQUAZON VE PİROKSİKAMDAN ÖNCE VE SONRA % GRANÜLOSİT ADHERANSI VE % GRANÜLOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONLARI

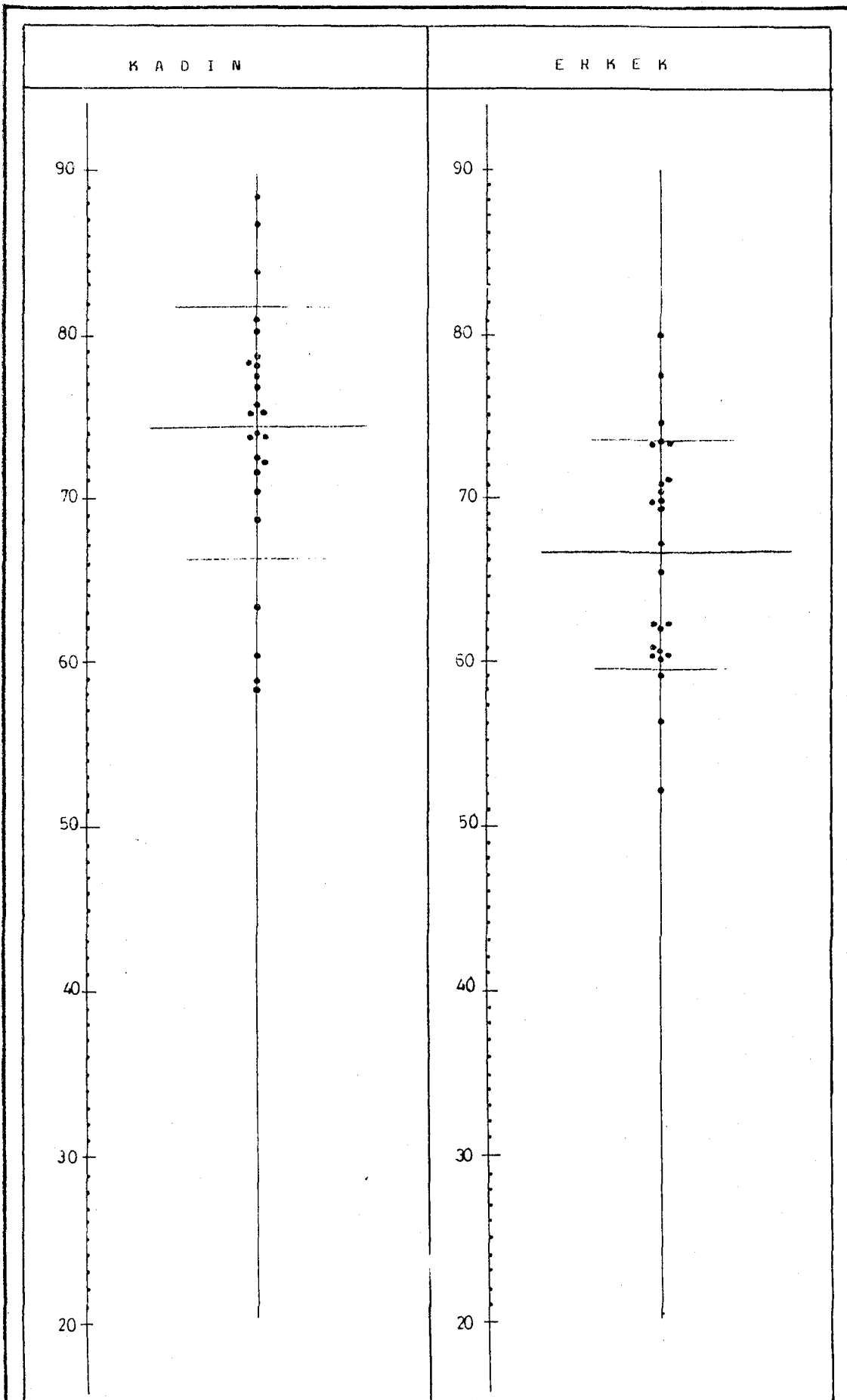


DIAGRAM I : ÇALIŞMA GURUBUNDAKİ KADIN VE ERKEKLERİN % GRANÜLOSİT ADHERANSLARI

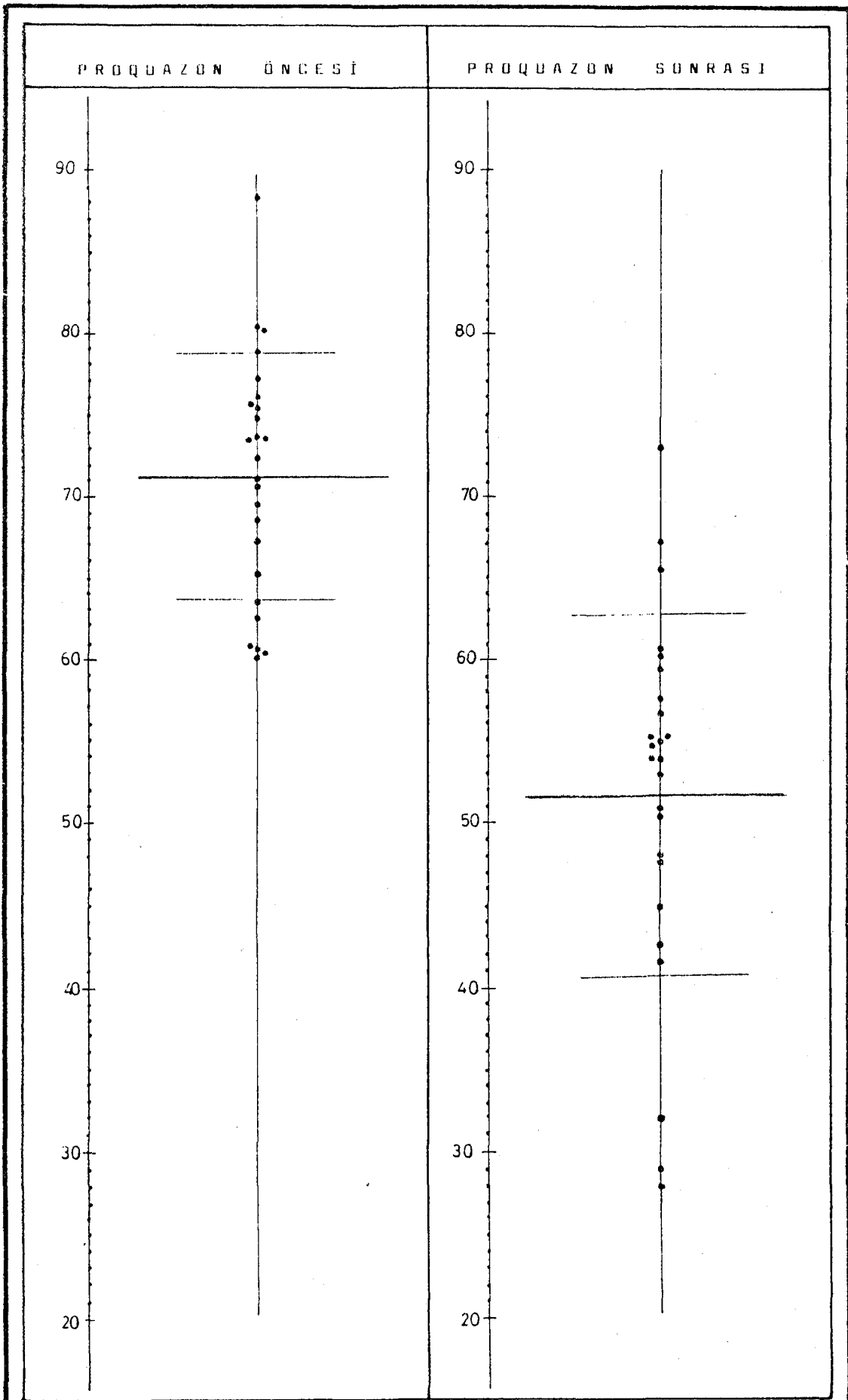


DIAGRAM II : PROQUAZONDAN ÖNCE VE SONRA % GRANÜLOSİT ADHERANSLARI

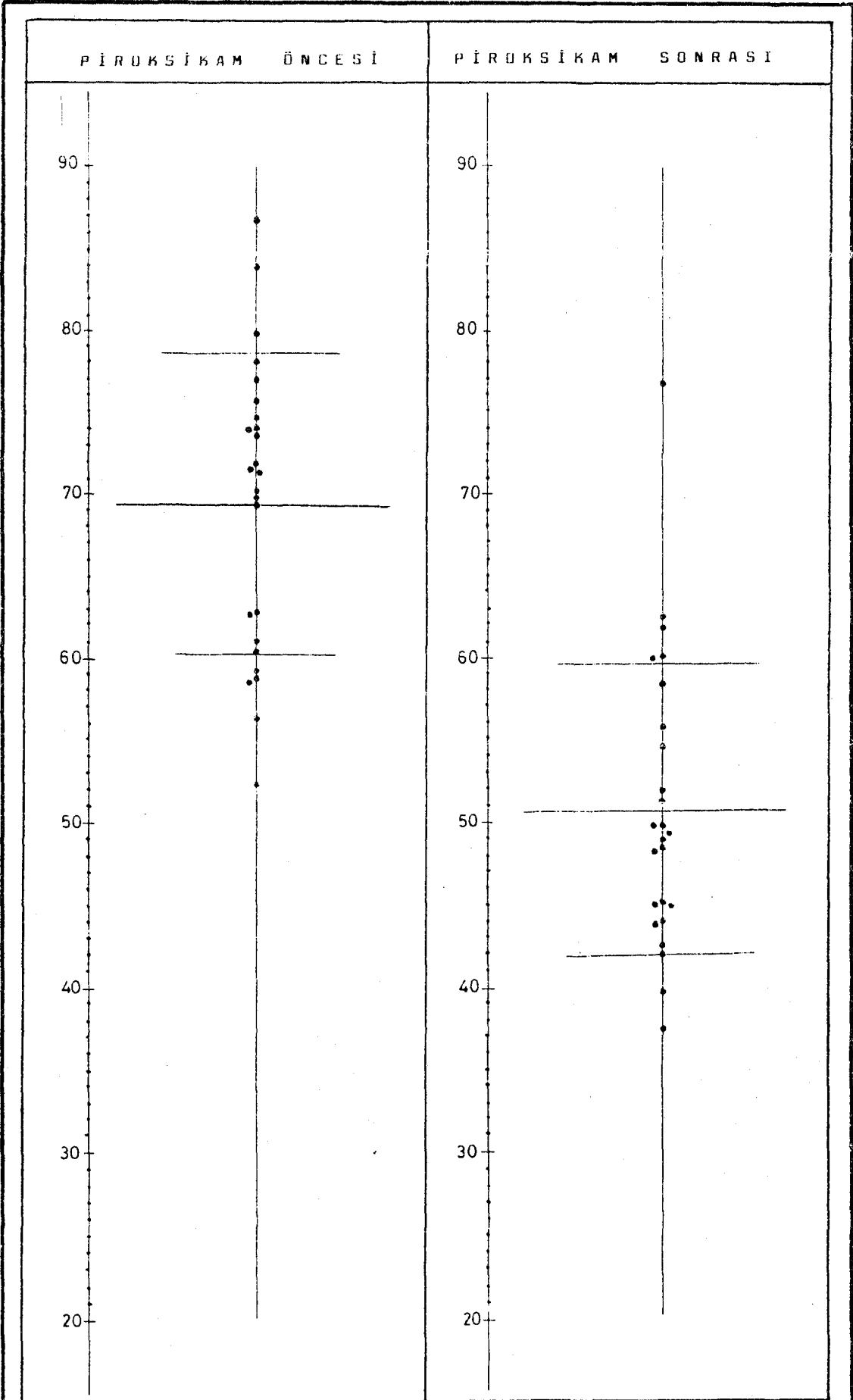


DIAGRAM III : PİROKSİKAMDAN ÖNCE VE SONRA % GRANÜLOSİT ADHERANSLARI

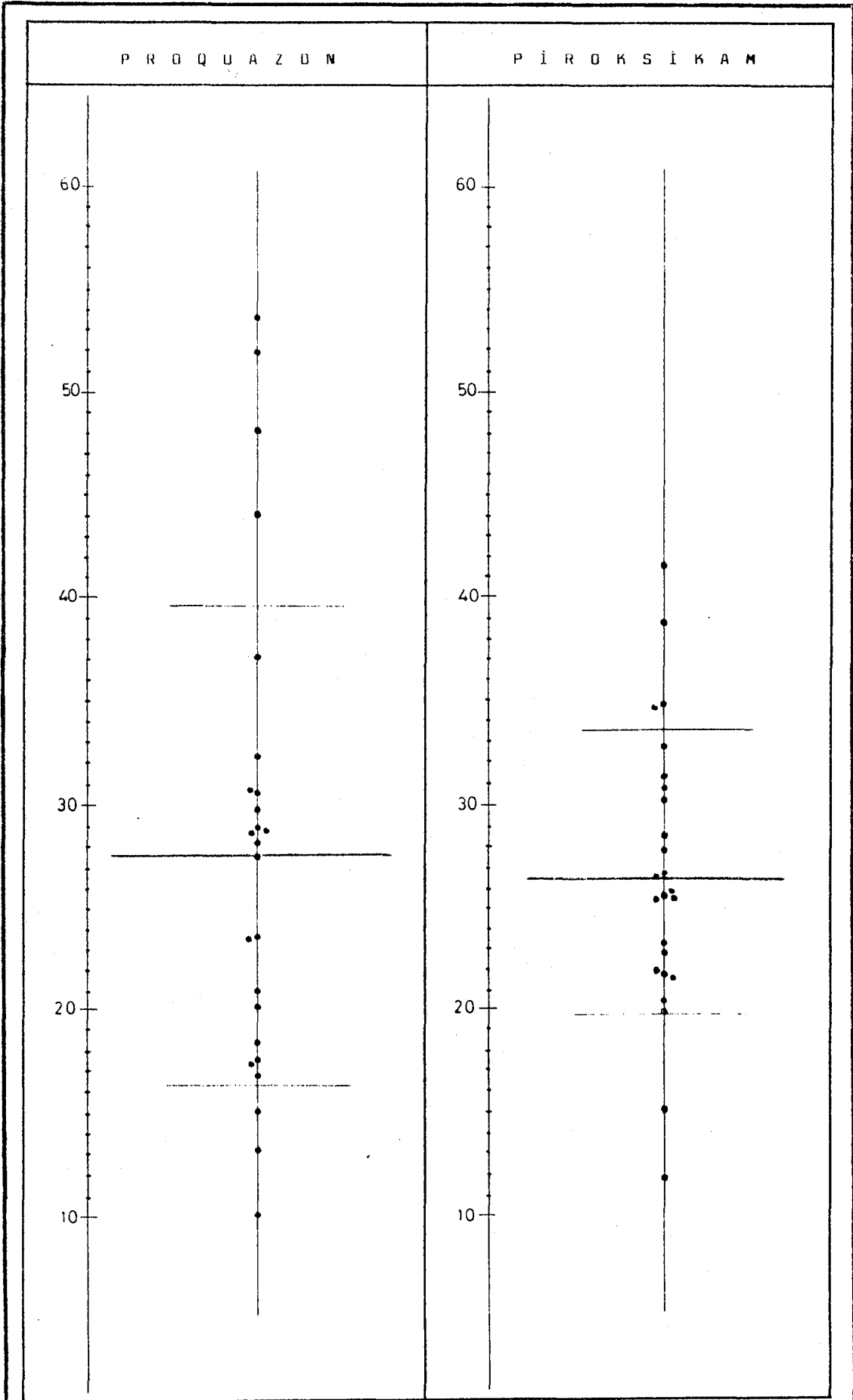


DİAGRAM IV : PROQUAZON VE PİROKSİKAMIN YOL AÇIKLARI % GRANÜLSİT ADHERANŞI İNHİBİSYONLARI

## TARTIŞMA

Spontan granülosit adheransını değerlendirmek için 50 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan ölçümlerde, kadınlarda granülosit adheransı % 74.08±7.83 ve erkeklerde % 66.51±7.06 olarak bulundu. Her iki gurup arasındaki fark istatistiksel açıdan ileri derecede önemliydi ( $p < 0.01$ ). Bu bulgular, literatürdeki bulgularla paralellik göstermektedir. Nitekim Mac Gregor naylon fibrillerle yaptığı çalışmada, kadınlarda spontan granülosit adheransını % 91±7, erkeklerde ise % 76±12 olarak bulmuştur ve aradaki fark istatistiksel açıdan önemlidir (35,36). Kadınlarda granülosit adheransının erkeklere göre neden daha yüksek olduğu ve bunun bir klinik öneminin olup olmadığı konusunda yeterince aydınlatıcı bilgi yoktur. Kadınlarda spontan granülosit adheransının yüksek oluşu, artritik süreç oluşumunu kolaylaştırması yanısıra, enfeksiyonla mücadelenin daha iyi yapılabileceğini de düşündürmektedir. Ancak yukarıda bahsedilen her iki durumda da multi faktöriyel etkenler söz konusu olduğundan, granülosit adheransının tek başına bu olayların patogenezinde oynadığı rol tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda proquazon verilen grupta ilaç öncesi granülosit adheransı % 71.17±7.41 iken, ilaç verildikten sonra ölçülen granülosit adheransı % 51.59±11.08 olarak bulundu. Bu durumda proquazon'un yol açtığı granülosit adheransı inhibisyonu (G.A.İ.) % 27.85±11.73 idi ve bu inhibisyon istatistiksel açıdan ileri derecede önemli bulundu. Piroksikam verilen grupta, ilaç öncesi granülosit adheransı % 69.33±9.1 iken, ilaçtan sonra % 50.77±8.81 idi. Piroksikamın yol açtığı granülosit adheransı inhibisyonu ise % 26.57±6.85 bulundu ve bu inhibisyon da istatistiksel açıdan ileri

derecede önemli idi. Proquazonun yol açtığı granülosit adheransı inhibisyonu (% 27.85±11.73) ile piroksikamın yol açtığı granülosit adheransı inhibisyonu (% 26.57±6.85) arasında istatistiksel yönden önemli bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Bu bulgular, proquazon ve piroksikamın spontan granülosit adheransına oranla oluşturdukları granülosit adheransı inhibisyonlarının istatistiki yönden çok önemli bulunmasıyla birlikte, granülosit adheransı inhibisyonunun antiinflamatuvar etkinin değerlendirilmesinde önemli bir kriter olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durumda, her iki ilacın da potent birer antiinflamatuvar ajan oldukları ileri sürülebilir, ancak birbirlerine olan üstünlükleri bakımından istatistiksel yönden önemli bir fark saptamadık.

Literatürde, proquazonun granülosit adheransı üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Thomson (1984) kanser ekstratlarıyla indüklenmiş granülosit adheransını; siklooksijenaz-lipooksijenaz yolu inhibitörleri, indometazin ve aspirinin yanısıra piroksikamın da LTB<sub>4</sub>, C5a des arg ve fMLP düzeylerinde alçalmaya yol açarak inhibe ettiğini göstermiştir (6). Yine geçmişte yapılan çalışmalarda aspirin, etanol, prednison, sodyum salisilat, asetaminofen, indometazin, fenil bütazon, kolşisin ve altın tuzlarının granülosit adheransını inhibe ettikleri yayınlanmıştır (35,38). Mac Gregor ve ark.'ları sağlam kişilerde 4 saat önceden 40 mg prednison vererek in vitro şartlarda granülositlerin adheransının azaldığını rapor etmişlerdir (35,39). Bunlar arasında en yüksek granülosit adherans inhibisyonu etanolle (% 50.3) ve aspirinle (%33.4), en düşük inhibisyon ise fenil butazonla (% 28.3) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, proquazon (% 27.85±11.73) ve piroksikamla (% 26.57±6.85) bulduğumuz değerler bu çalışmalara göre daha düşük düzeydedir. Bu sonuçlar, ilk

bakışta proquazon ve piroksikamın yukarıda sayılan ilaçlardan daha az potent antiinflamatuvar ajanlar olduğu kanısını uyandırmaktadır. Ancak Mac Gregor yukarıda belirtilen değerleri bulduğu çalışmalarını paketlenmiş naylon fibriller yöntemi ile yapmıştır (35). Bu metodun granülosit adheransı ölçümünde kullanılması, kolonların tam ve aynı hacim de imal edilmesi güçlüğünden dolayı zorluk göstermektedir. Aynı zamanda pastör pipetlerinin iç çaplarındaki minimal değişiklikler veya kolonların uzunluğundaki değişmeler uyumsuz sonuçlara neden olmaktadır (42). Bu nedenle metodlar arası farkların yaratabileceği sonuç değişiklikleri göz ardı edilmelidir. Mac Gregorun kullandığı antiinflamatuvar ajanların, bizim kullandığımız metodla çalışılması bu konuya daha fazla açıklık getirebilecektir.

Konuya bir başka açıdan yaklaştığımızda , olay yeni boyutlar kazanmakta ve değişik parametrelerin ölçümü gerekmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda granülositlerin endotele adheransında, bizzat endotelin çok önemli bir rol oynadığı açıklık kazanmıştır (27). Görünüşte, granülositlerin bazal şartlarda endotele belli bir adheransı sözkonusudur. Ancak iltihabi durumlarda veya doku zedelenmesiyle birlikte olan durumlarda çeşitli kemotaktik faktörler ve mediatörlerin de etkisiyle artmış bir granülosit adheransı ortaya çıkmaktadır (12,27). Geçmişte akut inflamasyonla seyreden hastalıklardaki artmış granülosit adheransının nedeni olarak **"Granülosit adheransını artıran faktör"** üzerinde durulmuştur (36). Bugün bu faktör ya da faktörlerin, inflamasyon mediatörleri olan kemotaktik faktörler olduğu yapılan çalışmalarla açıklık kazanmıştır. Bunlar arasında fMLP, C5a des arg ve LTB<sub>4</sub> en önemli olanlarıdır. C5a des arg, fMLP gibi kemotaktik peptidlerin ve diğer lipit mediatörlerinin (PAF, LTB<sub>4</sub>), 10<sup>-10</sup>-10<sup>-6</sup> konsantrasyonlarda doza bağımlı olarak, nötrofillerin endotelial hücrelere adheransını artırdıkları gösterilmiştir (14). Yapılan çalışmalar, non-

steroid antiinflamatuvar ilaçların granülosit adheransı inhibisyonu etkilerinin daha çok artmış granülosit adheransı üzerinde olduğu görüşünü desteklemektedir.

Granülositlerin, çalkalanma ile stimüle edilmiş endotel tabakası veya supernatant ortamı ile preinkübasyonu, onların fMLP'ye kemotaktik cevaplarını % 45-65 oranında azaltmaktadır (27). Zimmerman ve Hill çalışmalarında stimüle edilmemiş endotelial hücrelere granülosit adheransının aspirin ve indometazinle değişmediğini gösterdiler. Aynı çalışmada, düşük doz steroid ile stimüle edilmemiş endotele olan granülosit adheransının değişmediği, ancak yüksek doz steroid ile hem granülosit adheransının hem de migrasyonunun inhibe edildiği ileri sürülmüştür (27).

Granülosit adheransı inhibisyonu, geniş ölçüde endotel siklooksijenaz metabolizması solubl ürünlerinin bir ya da birkaçının salınımıyla ilgili görülmektedir. PGI<sub>2</sub>, intrasellüler siklik AMP düzeylerini yükselterek hücre fonksiyonlarını azaltmaktadır (33,34). Sentetik PGI<sub>2</sub>, granülosit siklik AMP düzeylerinde artışa neden olmaktadır (14,47). LTB<sub>4</sub>'ün inhibisyonu PGI<sub>2</sub> gibi prostanooidlerle stimüle edilen hücre için siklik AMP'deki artışla ilgilidir (34). LTB<sub>4</sub>'ün inhibe edilmesi ise granülosit adheransı inhibisyonuna neden olmaktadır. Bu araştırmacılara göre PGI<sub>2</sub>'nin istirahatte granülosit adheransına etkisi azdır, ancak histamin, bradikinin veya lökotrienler gibi mediatörlere cevapta stimüle edilmiş endotelden salınarak iltihabi durumlarda granülosit adheransını ayarlar (33). Thomson ise indüklenmiş granülosit adheransı inhibisyonunun, bir kemoatraktan olan araşidonik asit ürünü LTB<sub>4</sub>'ün salınımına bağlı olduğunu göstermiştir. Aynı araştırmacı PGE<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>, F<sub>1</sub> ve prostasiklinin granülosit adheransı inhibisyonu yapmadığını, halbuki selektif tromboksan sentetaz antagonistlerinin kemoatraktanları tamamiyle azaltarak, granülosit adheransı inhibisyonunu

tetiklediğini ileri sürmüştür (6).

Görüldüğü kadarıyla endotelden prostasiklin salınımı çeşitli kemo-aktif peptidlerle oluşan, artmış granülosit adheransına karşı (belki de artmış  $LTB_4$ 'e karşı) bir cevap ya da korunma mekanizması olarak vazife görmekte ve granülosit adheransını inhibe etmektedir. Myokard infarktüsünde ve unstabl angina pektoriste artmış tromboksan A2 düzeylerine karşı vücudun bir savunma mekanizması olarak vasküler endotelden prostasiklinin salınması buna benzer bir olaydır. Aspirin gibi siklooksijenaz yolu inhibitörleri, belli dozlarda prostasiklin sentezini inhibe etmeksizin tromboksan A2 sentezini bloke ederek unstabl angina pectoris olgularında başarıyla kullanılmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar genelde prostoglandin sentezini inhibe ettiklerine göre bu ilaçların  $LTB_4$  salınımına etkili oldukları, ancak endotelde sentezlenen  $PGI_2$  salınımına etkili olmadıkları ve artmış  $PGI_2$  salınımının hücre içi siklik AMP düzeylerini artırarak granülosit adheransını inhibe ettikleri düşünülebilir. İstirahat durumunda artmış granülosit adheransı ve dolayısıyla yüksek  $LTB_4$  düzeyleri söz konusu olmadığından, endotelden  $PGI_2$  salınımında da bir artma beklenmez. Bu durumda antiinflamatuvar ajanların spontan granülosit adheransı inhibe edici etkilerinin, artmış granülosit adheransı inhibisyonuna göre daha zayıf olacağı aşikârdır. Birbirine zıt yayınlarla NSAİ ilaçların bazal granülosit adheransına etkili olup olmadığı geniş ölçüde tartışılmıştır. Esasen bir ilacın antiinflamatuvar etkisi genel bilgilerde geniş olarak açıklandığı gibi çok çeşitli yollarla olmaktadır. Granülosit adheransı inhibisyonu bunlardan biri, belki de en önemlisidir. Ancak yine daha önce geniş olarak belirtildiği gibi adherans olayı multifaktöriyel etkenler tarafından ayarlanmaktadır.

Biz çalışmamızda, sağlam kişilere non-steroid antiinflamatuvar ilaç vererek, granülositlerin cam boncuklara olan adheransının ne ölçüde etkilendiğini araştırdık. Bazal şartlarda, granülositlerin endotele ya da cam boncuklara olan adheransının aynı olduğu insan amnion epitelinde yapılan çalışmalarla daha önce gösterilmiştir (32,48). Bizim bulgularımız NSAI ilaçlardan proquazon ve piroksikamın sağlam kişilerde istirahat durumunda granülosit adheransını etkilediğini göstermektedir. Granülosit adheransı inhibisyonunun, artmış intrasellüler siklik AMP düzeyleri (49) ve LTB<sub>4</sub>, C5a, fMLP'deki azalma ile ilişkisi (6) bilindiğine göre, bu parametrelerin de ölçüldüğü çalışmaların yapılması konuya daha fazla anlam kazandırabilir. Çalışmamızda granülosit içi ve plâzma siklik AMP düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi planlanmış olmasına rağmen, bazı imkânsızlıklar nedeniyle gerçekleştirilemedi. Bizim bulgularımızın ileride yapılacak bu tür bir çalışmayla bütünleştirilmesi halinde konuya daha da açıklık kazandıracacağı kanaatindeyiz. Ayrıca, aynı metod kullanılarak sağlam ve bazı romatizmal hastalıklar nedeniyle artmış granülosit adheransının bulunduğu hastalarda yapılacak çalışmalardan elde edilecek bulguların karşılaştırılması da, NSAI ilaçların spontan granülosit adheransı üzerine ne ölçüde etkili olduklarını gösterebilir.

Böylece, granülosit adheransı inhibisyonunun in vitro olarak cam boncuklarla ölçülmesi yöntemi, yaptığımız çalışmanın plazma ve hücre içi siklik AMP düzeyleri ile fMLP, C5a des arg, LTB<sub>4</sub> gibi kemoaktif maddelerin ölçülmesi, hasta ve sağlam kişilerde karşılaştırmalı çalışmalarla destekmesi ve korelasyon bulunması halinde antiinflamatuvar ajanların etkinliklerinin değerlendirilmesinde oldukça güvenilir ve basit bir yöntem olarak çok değerli olabilecektir.

## S O N U Ç L A R

Bu çalışmaya katılan sağlıklı, gönüllü 50 kişinin spontan % granülosit adheransı çalışıldı ve ortalama  $70.3 \pm 8.31$  bulundu.

Toplam gönüllü sayısının yarısı kadındı ve bu grupta % granülosit adheransı ortalaması  $74.08 \pm 7.83$  bulundu. Gurubun diğer yarısı olan 25 erkek gönüllünün % granülosit adheransı ortalaması  $66.51 \pm 7.06$  bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli derecede fark bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Proquazon verilen grupta, ilaç öncesi % granülosit adheransı ortalaması  $71.17 \pm 7.41$  ve ilaç sonrası % granülosit adheransı ortalaması  $51.59 \pm 11.08$  idi. Proquazonun yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu  $27.85 \pm 11.73$  idi ve bu inhibisyon istatistiksel olarak ileri derecede önemli bulundu ( $p < 0.001$ ).

Piroksikam gurubunda, ilaç öncesi % granülosit adheransı ortalaması  $69.33 \pm 9.1$  ve ilaç sonrası % granülosit adheransı ortalaması  $50.77 \pm 8.81$  bulundu. Piroksikamın yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu  $26.57 \pm 6.85$  idi ve bu inhibisyon da istatistiksel olarak ileri derecede önemli bulundu ( $p < 0.001$ ).

Proquazonun yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu ( $27.85 \pm 11.73$ ) ile piroksikamın yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu ( $26.57 \pm 6.85$ ) arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

## Ö Z E T

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji laboratuvarlarında 1987 yılında yapılan bu çalışmanın birinci kısmında, 50 sağlıklı gönüllünün spontan % granülosit adheransları, Lorente F.C. ve ark.'larının plastik enjektörler içine yerleştirilmiş cam boncuklar yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılan popülasyonun ortalama % granülosit adheransı  $70.3 \pm 8.31$  bulunmuştur. Kadınlarda saptanan % granülosit adheransı  $74.08 \pm 7.83$ , erkeklerde ise % granülosit adheransı  $66.51 \pm 7.06$ 'dır. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli derecede fark bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Çalışmanın ikinci kısmında, rastgele ayrılan 25'şer kişilik guruplara proquazon ve piroksikam verilerek, bu ilaçların % granülosit adheransını ne ölçüde etkilediği ve birbirlerine üstünlük sağlayıp sağlamadıkları araştırılmıştır.

Proquazonun yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu ( $27.85 \pm 11.73$ ) ve piroksikamın yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonu ( $26.57 \pm 6.85$ ) istatistiksel olarak ileri derecede önemli bulunmuştur. ( $p < 0.001$ ).

Her iki ilacın yol açtığı % granülosit adheransı inhibisyonları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Böylece her iki ilacın da antiinflamatuvar etki yönünden güçlü birer ajan oldukları kanısına varılmıştır.

K A Y N A K L A R

- 1- Gallin J: The cell biology of leukocyte chemotaxis.  
Cell Biology of Inflammation 1980 Nort Holland Amsterdam p. 299-318.
- 2- Babior BM, Stossel TS.  
Hematology: A pathophysiological approach 1984 p. 251-273.
- 3- Quesenberry PJ & Gibrone MA: Vascular endothelium as a regulator of granulopoiesis.  
BLOOD 1980 56: 1060-1067.
- 4- Tauber A: Current view of neutrophil dysfunction.  
AM. J MED. 1981 70: 1237-1245.
- 5- Palmblad J: The role of granulocytes in inflammation.  
SCAND J. RHEUMATOLOGY 1984 134: 1866-1874.
- 6- Thomson DM: Various authentic chemoattractans mediating leukocyte adherence inhibition  
J. CLIN INVEST 1984 73 (3): 595-605.
- 7- Bernard T, Mermod JJ, Vassalli P: Phagocytosis and inflammatory stimuli induce GM-CSFmRNA in macrophages through posttranscriptional regulation.  
CELL 1987 48: 671-679.
- 8- Bagby GC, Rigas VD, Bennett RM, Vandenbark AA, Garewall HS, Wilkinson B & Davis J: Interaction of lactoferrin, monocytes and T lymphocyte subjects in the regulation of steady state granulopoiesis in vitro.  
J. CLIN INVEST 1981 68: 56-63.
- 9- Verma DS, Spitzer G, Gutterman J U, Zander AR, Mc Credie & Dicke Human leukocyte interferon preparation blocks granulocytopoietic differentiation.  
BLOOD 1979 54: 1423-1427.

- 10- Gabka J: Analgesic and antiphlogistic efficiency of Bierison. A clinical experimental investigation.  
**THE LANGUAGE CENTER INC. 1978 120: 331-334.**
- 11- Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Bowers TK & Jacob HS.  
Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement stimulated granulocytes.  
**J. CLIN INVEST 1978 61: 1161-1167.**
- 12- Harlan J.M, Killen PD, Harker LA, Striker GE & Wright DG.  
Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. Mechanism of endothelial cell detachment  
**J. CLIN INVEST 1978 68: 1394-1400.**
- 13- Issekutz AC, Mowat KW & Mowat HZ; Enhanced vascular permeability and haemorrhage-inducing activity of rabbit C5a des arg, probable role of polymorphonuclear leukocyte lysosomes.  
**CLIN EXP. IMMUNOL 1980 41: 512-520.**
- 14- Tennesen MG, Smedly LA, Knedler A, Henson PM: Modulation of neutrophil adherence to endothelial cells induces by chemotactic factors and lipid mediators.  
**ADV. INF. RESEARCH 1986 10: 288-291.**
- 15- Oseas RS, Yang HH, Bachner RL & Boxer La Lactoferrin; a promotor of polymorphonuclear leukocyte adhesiveness.  
**BLOOD 1981 57: 939-945.**
- 16- Meyrick B, Hoffman HL and Brigham KL: Chemotaxis of granulocytes across bovine pulmonary artery intimal explants without endothelial cell injury.  
**TISSUE & CELL 1984 16 (1): 1-16.**
- 17- Clark RA & Klebanoff SJ: Chemotactic factor inactivation by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system.  
**J. CLIN INVEST 1979 64: 913-920.**
- 18- Zimmerman GA, Renzetti AD and Hill HR: Granulocyte adherence in pulmonary and systemic arterial blood samples from patient with ARDS.  
**AM. REV. RESPIR. DIS. 1984 129: 798-804.**

- 19- Palmblad J, Malmsten CL, Uden AM, Radmark O, Engelsted L.  
Leukotriene B<sub>4</sub> is potent and stereospecific stimulator of neutrophil chemotaxis and adherence.  
**BLOOD 1981 58: 658-664.**
- 20- Smith MJM: Biological activities of leukotriene B<sub>4</sub>. In: leukotrienes and other lipoxygenase products.  
**Raven Press New York 1982 p. 283-292.**
- 21- Palmblad J, Uden AM, Friberg L, Ringertz B, Radmark O, Lindgren S.  
Effects of novel lipoxygenase products on neutrophil and eosinophil function in vitro. In: Adv. Prostaglandin (edB.Samuelson, PW Ramvell) Tromboxane and Leukotriene.  
**Res. Raven Press New York 1983 p. 25-31.**
- 22- Henderson WR, Jorg A & Klebanoff S: Eosinophil peroxidase-mediated inactivation of leukotriene B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>.  
**IMMUNOL 1982 1280: 2609-2626.**
- 23- Fehr J & Huber A: Complement inducing granulocyte adhesion and aggregation are mediated by different factors; evidence for non equivalence of two cell functions.  
**IMMUNOLOGY 1984 53: 583-589.**
- 24- Jacob H.S.: The role of activated complement and granulocytes in shock states and myocardial infarction.  
**J.LAB.CLIN.MED. 1981 98: 645-653.**
- 25- Spitznagel JK, Mordrzokowski MC, Pryzwansky KB & Mac Rae.  
Neutral proteases of human polymorphonuclear granulocyte; putative mediators of pulmonary damage.  
**ENVIRON HEALTH PERSPECT 1980 35: 29-38.**
- 26- Skubitz KM, Craddock PR, Hammerschmidt DE & August JT.  
Corticosteroids block binding of chemotactic peptide to its receptor on granulocyte and cause disaggregation of granulocytes aggregation in vitro.  
**J CLIN INVEST 1981 68: 13-20.**
- 27- Zimmerman GA, Wisemen GA, Hill HR: Human endothelial cell modulate granulocytes adherence and chemotaxis  
**J.IMMUNOLOGY 1985 134: 1866-1874.**

- 28- Zimmerman GA, Hill HR: Inflammatory mediators stimulate granulocyte adherence to cultured human endothelial cells.  
**THROM.RES 1984 35: 203-217.**
- 29- Smith CW, Hollers JH, Patrick RA, Hasset c: Motility and adhesiveness in human neutrophils. Effects of chemotactic factors.  
**J.CLIN.INVEST 1979 63: 222-229.**
- 30- Spagnuolo PJ & Ellner JJ: Comparative stimulation of granulocyte adherence and chemotaxis by bacterial products.  
**Infection and immunity 1980 27: 519-524.**
- 31- Wynalds MA, Fitzpatrick FA: Albumin stabilize prostoglandin I2  
**PROSTOGLANDINS 1980 20: 853-861.**
- 32- Mac Gregor RR, Macarak E.J. and Kefalides NA: Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fibers.  
**J.CLIN INVEST 1978 61: 697-702.**
- 33- Smolen JE, Korchak HM & Weismann G: Increased levels of cyclic adenosine - 3', 5' - monophosphate in human polymorphonuclear leukocyte after surgical stimulation.  
**J.CLIN INVEST 1980 65: 1077-1085.**
- 34- Ham EA, Soderman DD, Zanetti ME, Dougherty HW, Mc Canley E: Inhibition by prostoglandins of leukotriene B4 release from activated neutrophils  
**Proc.Natl. Acad. SCI. USA 1983 80: 4349-4357.**
- 35- Mac Gregor RR, Spagnuolo PJ, Lentnek AL: Inhibition of granulocyte adherence bu ethanol, prednisone and aspirin measured with a new assay system.  
**N. ENG. J. MED. 1974 291: 642-650.**
- 36- Mac Gregor RR: The effect of antiinflammatory agents and inflammation on granulocyte adherence.  
**AM. J. MED. 1976 61: 597-603.**
- 37- Niedermayer ME, Okamoto M, Brigham KL, Meyrick B.  
The effect of steroidal and non steroidal antiinflammatory agents on granulocyte migration into bovin pulmonary arter intimal explants.  
**EXP. LUNG. RES. 1986 10: 313-330.**

- 38- Hong SL, Levin L: Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of antiinflammatory corticosteroids.  
**Proc. Natl. Acad.Sci. USA 1976 73: 1730-1734.**
- 39- Hafstrom I: The effect of auronofin on polymorphonuclear granulocytes  
**SCAND J. RHEUMATOL (Suppl) 1983 51: 36-41.**
- 40- Marsh CC, Schuna AA: A review of selected investigational NSAIDs of the 1980s.  
**PHARMACOTHERAPY 1986 6 (1): 10-25.**
- 41- Goodwin S: The effects of Biarison.  
**AM.J. MED. 1983 11: 546-554.**
- 42- Lorente FC, Fontan G, Garcia Rodriquez MC, Djeda JA. A simple and reproducible method to evaluate granulocyte adherences.  
**J.Immunol Methods. 1978 19: 47-51.**
- 43- Hinderling PH, Roos A: Pharmacokinetics of antirheumatic proquazone in healthy human.  
**J.PHARM.SCI. 1984 73: 332-340.**
- 44- Spector SL, Morris HG, Seiner JC: Pulmonary prostoglandins and clinic response of asthmatic patients with aspirin idiosyncrasy to a new non-steroid antiinflammatory agent compared to aspirin.  
**J.ALLERGY CLIN IMMUNOL 1979 63: 154-155.**
- 45- A review of piroxicam Report: Pharmacology, efficiacy and safety of a new class of antiinflammatory agents.  
**AM.J.MED. 1982 V. 72.**
- 46- Wieseman EH: Piroxicam; Theoretical design and mechanism of action.  
In: Piroxicam; a new NSAI agent.  
**New York Academy of professional information services 1980: 2-9.**
- 47- Johnson AR, Callahan KS, Tsai SC, Campbell WB.  
Prostacyclin and prostoglandin biosynthesis in human pulmonary endothelial cells.  
**Bull.Eur.Physiopathol Respir 1981 17: 531-537.**

- 48- Russo RG, Liotta LA, Thorgeirsson U, Brundage R, Schuffman E.  
Polymorphonuclear leukocyte migration through human amnion membrane.  
**J. CELL BIOL 1981 91: 459-467.**
- 49- Hill HR, Estenson PD, Quie PG, Hogan NA & Goldberg ND.  
Modulation of human neutrophil chemotactic responses by cyclic 3', 5'  
GMP and cyclic 3', 5' AMP.  
**METABOLISM 1975 24: 447-453.**