

T.C.

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI

BRUFEN VE VOLTAREN'İN GRANÜLOSİT ADHERANSI  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BEHÇET GÜNEŞ

SAMSUN-1982

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

- GA : Granülosit adheransı  
GAİ : Granülosit adheransı inhibisyonu  
GAİF: Granülosit adheransını inhibe eden faktör,anti-  
adherans faktör  
AAF : Anti-adherans faktör,granülosit adheransını inhi-  
be eden faktör  
PG : Prostaglandin  
Kİ : Kemik iliği

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

|                         |    |
|-------------------------|----|
| GİRİŞ.....              | I  |
| GENEL BİLGİLER.....     | 3  |
| GEREK VE YÖNTEMLER..... | 32 |
| BULGULAR.....           | 35 |
| TARTIŞMA.....           | 52 |
| SONUÇLAR.....           | 58 |
| ÖZET.....               | 59 |
| KAYNAKLAR.....          | 60 |

## G İ R İ Ş

Günümüzde anti-inflammatuar ilaçlar çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle nonsteroidal anti-inflammatuar ilaçlar geniş bir kullanım sahası bulabilmektedir. Bunların etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve bu konuda spekülatif görüşler de oldukça yoğundur. Anti-inflammatuar ilaçların etki mekanizmaları üzerine yapılan araştırmaların sonucunda bunların biyolojik ve lizozomal membranlar ile proteinlerin stabilizasyonu(I-3), proteolitik enzimlerin inaktivasyonu(3), serum proteinlerinden anti-inflammatuar peptidlerin deplasmanı(3), kemotaksis(4,5), fagositoz(6) ve mikrotubul oluşumu(7) üzerinde ve/veya fibrinolitik sistemin aktivasyonunda etkili olduğu bulunmuştur(3). Ancak bunların dışında en çarpıcı özellikleri prostaglandin sentezini(3,8-II) ve granülosit adheransını inhibe etmeleridir(8,9). Kemotaksis ve fagositoz üzerindeki etkileri granülosit adheransını inhibe etmelerinden kaynaklanır(8,9).

Akut inflamasyon olayında, inflamasyonu oluşturan olayların önemli bir aşaması da granülosit adheransıdır. Bir akut inflamatuar uyarıya granülosit cevabı, karmaşık olaylar dizisinden oluşmaktadır. Bunlar, kemik iliğinde yapım ve salınımı, vasküler sisteme dağılımı, uyarı tarafına yakın vasküler endotelyuma adheransı izleyerek ekstravasküler kompartımana diapedezis, kemotaktik ajanlara cevap olarak yönsel hareket ve son olarakda inflamasyon yerinde fagositoz ve intrasellüler bakteri öldürmeyi içermektedir(8,9).

Anti-inflammatuar etki, granülosit adheransı inhibisyonundan kaynaklanmaktadır(8,9).Granülosit adheransı inhibisyonu,bekleneceği gibi inflamasyon derecesini azaltacaktır(I2,I3).Granülositler iltihap odağındaki yerel damarların duvarına yapışamadığı için, damar duvarı dışına göç edememekte,kemotaksis,fagositoz ve eksüdasyon yeterince oluşamamaktadır.

Granülosit adheransını en çok inhibe eden ajanın,güçlü ve potent bir anti-inflammatuar ilaç olması beklenir.Literatürde ethanol,prednison,aspirin,sodyum salisilat,indomethasin,asetaminofen,fenilbutazon ve kolşisinin granülosit adheransını inhibe ettiği gösterilmiştir(8,9,I4,I5).

Bu çalışmada,en çok kullanılan iki nonsteroidal anti-inflammatuar ilaç,ibuprofen(Brufen) ve diclofenac sodyum(Voltaren)'un granülosit adheransı üzerine olan etkileri ve ne ölçüde inhibe ettikleri araştırılmıştır.Literatürde bu iki ilacın,granülosit adheransı üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışma saptanmamıştır.Granülosit adheransını daha çok inhibe eden ajanın,daha güçlü bir anti-inflammatuar ilaç olduğu söylenebilir.

## GENEL BİLGİLER

Nonsteroidal anti-inflammatör ilaçlar başlıca asetilsalisilik asit, fenilbutazon, oksifenbutazon, indometasin, azapropazon, flufenamik asit, niflumik asit, mefenemik asit, bumadizon, alklofenal ibuprofen ve diclofenac sodyumdan oluşmaktadır.

### IBUPROFEN

İbuprofen(=2-(4-isobutylphenyl)propionic acid) propionik asit türevidir. Nonsteroid, güçlü analjezik, antipiretik ve anti-inflammatör bir ilaçtır. İbuprofen oral alımı takiben süratle absorbe olur ve karaciğerde 2 adet inert metabolit oluşturarak metabolize olur. Kısa bir yarı ömrü vardır, 45-60 dk. da serumda maksimum düzeye ulaşır. Zayıf olarak proteinlere bağlanır ve hepatik mikrozomal enzimleri aktive etmez.

Deneyisel çalışmalarda, ibuprofenin aspirine oranla aşağıdaki özellikleri açısından bir kaç kez daha potent olduğu gösterilmiştir:

.Trombinle agreg olmuş trombositlerden açığa çıkan laktik dehidrogenaz ve asit fosfatazın in vitro salınımının inhibisyonu,

.Trafuril eritem inhibisyonu,

.Oksidatif fosforilasyonun bloke edilmesi,

.Histamin salınımının inhibisyonu,

.Prostaglandin sentezinin inhibisyonu.

Bununla birlikte romatoid artritli hastalarda ibuprofenin, salisilat veya indometasine göre daha etkili olduğu ile ilgili bilgiler yetersizdir. Genellikle önerilen doz 1-2 gr/gün'dür.

Ancak 2-4 gr/gün gibi bir dozun klinik etkiyi kolaylaştıracağı düşünülmektedir.Sabah dozunun aç karnına,ögle ve akşam dozlarının tok karnına alınması önerilmektedir.

Yan etkileri:İbuprofen nadiren dispepsi nedeni olmakla birlikte diğer antiromatizmal ilaçlarla dispeptik yakınmaları olan ve hatta daha önce peptik ülser tanısı alan hastalarda dahi güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.Toksik ambliyopi yaptığı konusunda birkaç yayın olmuşsa da bu dikkatli yapılan uzun süreli araştırmalarla kesinleşmiş değildir.Yine çok nadir olarak diyare ve alerjik dermatite yol açmaktadır.İbuprofenin öncül bileşiği olan ibufenak hepatotoksik olduğu halde ibuprofende bu yan etki görülmez.Dolayısıyla ibuprofenin en önemli avantajı düşük toksisiteli oluşudur(I6).

#### DICLOFENAC SODYUM

Nonsteroidal anti-inflammatuar bir ajandır.Diclofenac sodyum(=sodium(o-(2,6-dichlorophenyl)-amino)-phenyl)acetate),o-amino-phenyl-acetic asidin 200 analogundan birisidir.İki klor atomu,bir fenil halkasının ortho pozisyonuna yerleşmiştir ve halkanın maksimum olarak bağlanmasını sağlamaktadır(I7).

Analjezik,antipiretik ve anti-inflammatuar etkilere sahiptir.I-2 mg/kg gibi düşük dozlarda bile belirgin anti-inflammatuar etki gösterir.Etkisini prostaglandin sentetaz enzimini inhibe ederek,arachidonic asidin prostaglandinlere transformasyonunu bloke etmek suretiyle yapar.Diclofenac sodyum,prostaglandin E sentetaz enziminin en etkin inhibitörüdür(I7).

Anti-inflammatuar etkiyle,prostaglandin inhibisyonu arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir(I7).

Literatürdeki çalışmalarda,diclofenac sodyumun analjezik etkisi indomethasin ve diğer nonsteroidal anti-inflammatuar ilaçlardan daha

güçlü bulunmuştur.

Diclofenac sodyumun gastrointestinal sistem toleransı diğer nonsteroidal anti-inflammatuar ajanlardan daha iyidir. Terapötik dozun, ancak 8 katı GIS'de lezyon yapmaktadır(I7). Diclofenac sodyumun 4 tane metaboliti vardır. Bunlarında antiödematöz etkileri ve prostaglandin sentezi üzerindeki inhibitör etkileri ile paralellik gösteren anti-inflammatuar etkileri vardır. Metabolitlerinin analjezik ve antipiretik etkileri zayıftır. Metabolitlerin toksik etkileri, GIS üzerine olan istenmeyen etkileri diclofenac sodyumdan fazla değildir. Diclofenac sodyum, anti-inflammatuar etkisini adrenalectomize hayvanlarda da göstermiştir. Bu da etkisinin hipotalamo-pituiter-adrenokortikal aks üzerinden olmadığını gösterir.

Nonsteroidal anti-inflammatuar ajanlar, prostaglandin sentetaz (prostaglandin siklo-oksijenaz) enzimini inhibe ederler ve prostaglandinlerin biyosentezini önlerler. Granülosit adheransı üzerine olan inhibitör etkileri saptanıncaya dek, nonsteroidal anti-inflammatuar ajanların etki mekanizması bu yolla açıklanmak istenmiştir(I8).

Diclofenac sodyum düşük dozlarda bile, arachidonic asidin prostaglandinlere transformasyonunu inhibe etmektedir(I8). Bu inhibisyon in vitro ve/veya in vivo olarak çeşitli dokularda (seminal vesikül, barsak, beyin) ve trombositlerde gösterilmiştir. Prostaglandin sentetaz enzimi, kompetitif inhibisyon yolu ile irreversibl olarak inhibe olmaktadır(I8).

Diclofenac sodyum, deneysel olarak oluşturulan artritlerde 1 mg/kg po tek doz verilmekle terapötik etki göstermektedir(I8).

Diclofenac sodyum metabolitlerinden, metabolit-I'in anti-inf-



lammatuar,analjezik ve antipiretik etkileri,diclofenac sodyumun kendisinden zayıftır ama asetilsalisilik asitten daha etkilidir. Metabolit-I,diclofenac sodyumun biotransformasyon ürünlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır.GİS toleransı diğer nonsteroidal anti-inflammatuar ilaçlardan daha iyidir.

Diclofenac sodyum,indomethasin ve fenilbutazonun,anti-natriüretik etkileri bu ilaçların sodyum reabsorbsiyonuna direkt etkisiyle veya prostaglandinlerin renal hemodinamik etkilerinin inhibisyonu ile olmaktadır(I8).

Diclofenac sodyum oral ve rektal olarak uygulanabilir. Hidroksile olan metaboliti safra ile atılmaktadır.Diclofenac sodyumun kendisi değişmeden çok az miktarda safra ile konjuge olmaktadır.Hidroksile metabolitinin GİS'e toksik etkisi çok azdır.İlacın GİS tarafından iyi tolere edilmesinin sebebi budur(I8) Alınan dozun %60'ı glukronit halinde idrarla atılmaktadır.Oral olarak 25-50 mg enterik kaplı tabletler halinde alınır.Dozun hemen tamamı absorbe olmakta ve alındıktan 2 saat sonra kanda 0.5-I ug/ml'lik konsantrasyon oluşmaktadır.4 saat sonra ise kandaki konsantrasyonu,maksimum konsantrasyonun ancak %10'u kadardır(I9,20).

Diclofenac sodyum alındıktan sonra,terapötik dozun %99.7'si proteinlere bağlanmakta,bunun da %99-99.4'ü albümine olmaktadır. Diclofenac sodyum diğer proteinlere bağlanan ilaçlarla interfere olmamaktadır(örneğin,tolbutamid,salisilatlar,warfarin veya prednisolon gibi).Yüksek dozda anyonik ilaçlar(örneğin,salisilik gibi) proteine bağlanmış diclofenac sodyumun etkisini bozmaktadır (I9,20).

### GRANÜLOSİT ADHERANSI (ADHEZYONU)

Akut bir inflammatuar uyarıya karşı granülositlerin verdiği cevap birtakım karmaşık olaylar dizisini içerir. Bunlar sırasıyla, kemik iliğinde yapım, salınım, vasküler sisteme dağılım, inflammatuar uyarı tarafına yakın vasküler endotelyuma granülosit adheransı ve bunu izleyerek ekstravasküler kompartımana diyapedezis, kemotaktik ajanlara cevap olarak yönsel hareket, son olarak inflamasyon yerinde fagositoz ve intraselüler bakteri öldürmedir(8,21). Akut inflammatuar hastalıklarda artmış granülosit adheransı söz konusudur(22). Bu aşamalı granülosit cevabında, fagositozdan ve ekstravasküler kompartımana diyapedezden önce granülositlerin damar endoteline yapışması yani adheransı(adhezyon) çok önemlidir(8,21). Bu basamağın inhibe olması sonucu granülositler damar dışına çıkamamakta, yani diyapedez olmamakta, kemotaksis, fagositoz ve eksüda formasyonu çok yetersiz kalmakta veya hiç olmamaktadır(8,9,12).

Nötrofil lökositlerin kan damarları duvarından geçerek komşu dokular içine göç etmesi, akut iltihabın başlıca sellüler fazını simgeler. Saydam ortamlarda ve tavşan kulak odacığında yapılan araştırmalarda, nötrofillerin damar duvarı arasından göç etmeden önce venüllerin, daha az olmak üzere kapillerlerin endoteline yapıştığı gösterilmiştir.

Nötrofiller zedelenmiş dokularda venüllerin endoteline temas edince hücreler endotele yapışır ve endotele değen hücre sınırı düzleşir. Bu nötrofillerin bazısı, endotelin iç yüzeyinde amöboid hareket gösterir. Lökosit endotele sıkıca temas ettiği zaman, göçe hazırlık olarak psödopodlar çıkarır.

Adhere olma yeteneği metazoan hücrelerin(23) temel bir

özelliğidir ve trombositler (24) gibi, granülositlerin de fonksiyonlarının (14) temel noktasıdır (8,9). Granülositlerin ve trombositlerin adheransı birbirinden bağımsızdır (14,25). Dipiridamol trombosit agregasyonunu inhibe eder (26), ama granülosit adheransını etkilemez. Sodyum salisilat ve prednison, trombosit adheransını etkilemez, ancak granülosit adheransını inhibe eder.

Granülositlerin doku hasarından sonra, vasküler endotel-yuma adheransı bir yüzey fenomenidir, elektron mikroskopisi ile trombosit veya fibrin gibi yapıların araya girmediği ve adhere olan yüzeyde elektron mikroskopisi ile herhangi bir morfolojik değişiklik olmadığı gösterilmiştir (8,21,27,28). İleri sürülen görüşe göre, yapışma hücre yüzeyinde etkin olan elektrokimyasal güçlerin sonucudur. Nötrofilin yüzeyel yükünün, fizyolojik pH'da bazik grubu bulunmayan karboksil radikallerinin tabloya hakim oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (21). Endoteliyal yüzey ise muhtemelen negatif yüklü çok sayıda karboksil grubu taşımaktadır (21). Bundan dolayı, nötrofillerin endotele yapışma yeteneği, yüzeyel karboksil gruplarının kalsiyum iyonlarıyla veya plazma proteinleriyle çapraz bağlanması güç olan lenfositlerin ve eritrositlerin endotele yapışmalarının güçlüğünü açıklayacaktır.

Venüllerin duvarına bir kere sıkıca yapışan bir nötrofil daha sonra bir psödopod çıkarır, eğer psödopodun çıkışı, bir hücre bağlantı yerinde veya ona yakın yerde olursa, hücre bağlantı yeri boyunca ilerleyen nötrofil endotel bazal membranına doğru kendine yol açmağa zorlar. Göçün değişik evrelerinde bulunan nötrofillerin seri kesitleri, psödopodun endotel hücreleri arasındaki hücreler arası bağlantı yerini ayırdığını gösterir.

İlerleyen psödopod daha sonra hücrenin asıl kitlesi tarafından izlenir. Psödopodun bağlantı yerini nasıl ayırdığı anlaşılmamıştır. Bu ayırma, fiziksel güçle veya enzimatik aktivite ile başarılmış olabilir. Nötrofillerin hücreler arası bağlantı yerini ayırabildiğine kuşku yoksada bu lökositlerin bazal endotel delip geçmesi olasılığı da vardır.

Endotel hücreleri arasından göç etme işini tamamlayan nötrofiller ikinci bir engeli-bazal membran- gelirler. Bazal membran, periendoteliyal hücreler ve bağ dokusu ile birlikte periendoteliyal kılıfı oluşturur. Bu engel, nötrofilin göçünü sürdürmesini önler. Bu nedenle, nötrofilin psödopodu endotel hücresi ile bazal membran arasında yer alacak şekilde yolunu değiştirir. Sonunda, periendoteliyal kılıfı delip geçen nötrofil, venül çevresindeki bağ dokusu içine çıkar. Duvarın delinip geçilmesi, yaklaşık olarak 3-9 dk. alır. Duvarı aşan nötrofiller damar çevresindeki dokular içinde dakikada 20 um hızla hareket ederler. Eozinofiller ve monositler de, venül duvarı arasından nötrofillerinkine benzer tarzda göç ederler. Nötrofillerin göçü, endotelde bir gedik bırakmış gibi görünmez. Birbirinden ayrılan komşu endotel hücrelerinin kenarı göç eden hücre ile temasını sürdürür ve lökosit, endotel arasından çıktıktan sonra tekrar bir araya gelirler. Bununla beraber, nötrofilin geçişini bazen endoteldeki aynı yerden geçen bir eritrosit akımı izler. Bu son süreç pasif bir olay olarak görüldüğünden daha önce işaret edildiği gibi eritrosit diapedezisi adını alır.

Garvin, cam boncuklarla sıkıştırılmış bir sütun kullanarak in vitro granülosit adheransını ölçmeye çalışan ilk kişidir(29). Glikolitik inhibitörlerin adheransı bozduğunu,

oysa oksidatif inhibitörlerin etkisi olmadığını göstermiştir. Ölmüş hücrelerin adhere olamayacağını ve divalan katyonların gerektiğini belirlemiştir(8).

Bazı araştırmacılar Garvin'in sistemini modifiye etmişler, tam kan yerine beyaz küre süspansiyonu ve cam boncuk yerine de kapiller pipet kullanmışlardır(14,30-34). Ortaya çıkan sonuçlar, kolşisin tedavisi(14) alan kişilerde, lösemide(29) ve disgamaglobulinemide(30) granülosit adheransının azaldığını göstermiştir. Yine in vitro olarak hücrelerin bradikinin(29) veya intrasellüler siklik-AMP'yi yükselten ajanlar ile inkübasyonu sonunda da granülosit adheransı azalmaktadır(31). Granülosit adheransı inhibe edildikten sonra kemotaksis(35,36), fagositoz ve intrasellüler bakteri öldürmenin inhibe olduğu(15,37) gösterilmiştir.

Ethanol, aspirin, prednison, fenilbutazon, sodyum salisilat, indomethasin(9) ve bizim bu çalışmamızda gösterdiğimiz gibi diclofenac sodyum ile ibuprofen granülosit adheransını inhibe etmektedir.

Lösemide(38-43) ve glukokortikoid alanlarda yapılan lök kinetik çalışmalarda, bunların granülosit intravasküler yarı ömrünün uzun olduğu ve bunun granülosit adheransındaki defektten kaynaklandığı gösterilmiştir(44,45).

Granülosit adheransını ölçmek için MacGregor'un geliştirdiği yöntem(8,9) basit ve güvenilirdir. Bu yöntemle granülosit adheransı başarılı bir şekilde ölçülebilmektedir.

### İLTİHAP

Tanımlama ve belirtiler:

Yerel damar ve doku reaksiyonlarına çoğu kez kızgınlık, ateş, lökosidoz, metabolizma bozuklukları ve şok eşlik ettiği için

iltihabın tanımlamasını yapmak zordur.

Burdon Sanderson(1888),iltihap proçesini,"zedelenmenin doku yapısını ve canlılığını derhal yıkıma uğratacak derecede şiddetli olmaması koşuluyla,canlı bir doku zedelendiği zaman ortaya çıkan değışiklikler dizisi" olarak tanımladı.Aynı düşünceler,Grawitz'in "irrite edilmiş,zarara uğramış fakat canlılığını hala koruyan dokuların reaksiyonu" şeklindeki iltihap tanımlamasında da görölmektedir.Bununla beraber,dokuların veya yerel dolaşımın canlılığını koruması zorunluğu üzerinde fazla durmanın gereği yoktur.Eğer bunlar canlı olmasalardı reaksiyonu nasıl gösterebileceklerdi?Bu nedenle iltihabın kısaca,zedelenmeye karşı yerel doku reaksiyonu olarak tanımlanması yeterli olmaktadır.İltihap,memeli dokusunun zedelenmeye karşı gösterdiği kendine özgü bir cevaptır.Yaralanma,yanma,kimyasal maddeler,bakteriler veya allerji nedeniyle doku zedelendiği zaman,bunu zedelenme yerindeki zararlı ajanı yıkmaya ve yayılışını sınırlamaya yönelik bir dizi olaylar izler.Buna "inflammatuar cevap" denir.Uyarı,etkilenen hücreleri öldürecek kadar kuvvetli olduğu zaman inflammatuar cevap komşu canlı doku içinde kalır.Bunun,zarara uğramış hücrelerden açığa çıkan ürünlere karşı bir cevap olması olasıdır.

İlk başlangıçtaki olaylar,çoğunlukla damarları ilgilendirir ve bunu genellikle,zedelenmiş dokunun onarımı ve iyileşmesi izler.Bu nedenle sonraki onarım ve iyileşme proçesleri inflammatuar cevabın kapsamına alınabilir.Fakat biri diğeri üzerine aşp karışmalarına ve aralarında kesin zamanlamalı bir ayırımın yapılamamasına rağmen iltihap ve bunu izleyen onarımı ayrı olaylar olarak incelemek uygun olur.

İltihap,süresine göre akut veya kronik olarak ayırdedi-

lebilir.Bazen akut proçes yatışır,fakat uyarı kronik bir iltihaba yol açabilecek şiddette devam eder.Diğer olgularda tipik kronik iltihaba yol açan bir uyarıyla,ilk günlerde bir doku cevabı oluşabilir.Akut veya kronik iltihaptaki doku cevabı farklıdır.Bununla beraber nitelemeksizin iltihap veya iltihabi cevap(inflammatuar cevap) dendiğinde,bununla akut iltihap kastedilmektedir.

Celsus tarafından bildirilen iltihabın kardinal belirtileri,kırmızılık(rubor),şişlik(tumor),ağrı(dolor) ve sıcaklık (calor)'dır.Kırmızılık nedeni vazodilatasyondur.Şişliğin başlıca nedeni,vasküler geçirgenlik artışı sonucu sıvı eksüda birikmesidir.Buna daha az ölçüde olmak üzere,hastalanan dokulardaki hücrel infiltrasyon ve damarlarındaki dolgunluk yardım eder.Sıcaklık duygusu,iltihaplı bölgede bulunan genişlemiş damarlar içindeki hızlı kan akımına bağlanır.Derin dokulardan gelen kan,yüzeyel dokulardaki ve derideki kandan daha sıcaktır.Ağrıya çeşitli faktörler neden olur.Dokunun gerilmesi,özellikle genişleme için fazla yer bulunmadığı zamanlarda,el ve ayak parmağı tırnak yatağı iltihabında ortaya çıkan ve herkesçe çok iyi tanınan zonklayıcı ağrıya neden olur.Fakat muhtemelen,zedelenen hücreler tarafından açığa çıkarılan veya aktive edilen kininler,histamin ve metabolitler gibi diğer faktörlerin hepsi de akut iltihap lezyonundaki ağrının ortaya çıkışında rol oynarlar.Kızarıklık,kabarıklık(şişlik) ile lokal vazodilatasyon,Lewis'in "üçlü cevap"ını oluşturur.

Vazodilatasyon ve kan akımı değişiklikleri:

Lewis'in üçlü cevabında vazodilatasyon,önce zedelenme yerindeki kapillerleri ve küçük venülleri sonra komşu arteriollerini tutar.Vazodilatasyonda histamin ve kininler rol oynamak-

tadır. Lokal olarak açığa çıkan histamin, olası akson refleksini uyarmakta ve sonuçta arteriol genişlemesi belirgin hale gelmektedir. Arteriol genişlemesi sonucunda kızarıklık oluşmaktadır.

Plazma eksüdasyonu:

İltihapta, Starling teorisine aykırı olarak, dokular içine doğru plazma proteini ve hidrostatik basıncı aynı düzeyde olan normal bir damarınkinden 5-7 kez daha fazla olduğu hesaplanan net bir sıvı akımı olur. İltihabın sıvı eksüdası, her 100 ml'de 1,6 gr plazma proteini içerir. Diğer bir deyimle, eksüdanın protein içeriği plazmanınkinden bile erişebilir. Plazma çıkışının artısında rol oynayabilen 3 faktörü irdelemek gerekir:

1. Hidrostatik basınç artışı: İltihapta hidrostatik basınç bütün damar yatağı boyunca (arteriyoller, kapillerler, venüller) artmıştır.

2. Lokal damar ağındaki kan dolaşımı artar.

3. Damar duvarı geçirgenliğinde değişiklik: İltihap odağında bulunan eksüdadaki yüksek protein konsantrasyonu, özellikle yüksek orandaki globülin ve fibrinojen içeriğinin oluşması, damar duvarı geçirgenliğinin artmasına bağlıdır. Hafif veya orta derecedeki geçirgenlik cevabı, endotel hücrelerinin gerilmesi ve birbirinden ayrılması veya bunları saran "sement" in doğrudan zarara uğraması şeklinde fiziksel bir etkiden kaynaklanmış gibi görünmemektedir. Bununla beraber, elektron mikroskobu ile yapılan son araştırmalar endotelin zarara uğradığını göstermiştir. Fakat asıl geçirgenlik cevabı, doku zedelenmesi sonucu açığa çıkan veya aktif hale geçen maddelerin bir tip biyokimyasal aracılığından kaynaklanmaktadır. Yani damar geçirgenliğindeki artış biyokimyasal aracılıktan olduğu kadar, duvar endoteli



üzerindeki fiziksel etkiler ve bazal membran üzerindeki fizikokimyasal etkilerden kaynaklanmaktadır.

Geçirgenlik faktörleri(21,46):

Bu maddeler 5 ana gruba ayrılır:

1.Histamin ve 5-hidroksitriptamin(5-HT) gibi farmakolojik olarak aktif aminler ve bunların ortaya çıkmasına neden olan maddeler

2.Polipeptidler(örneğin,bradikinin,kalidin ve"lökotaksin") ve polipeptidlerin yapımında aktif olmaları olası çeşitli proteolitik enzimler.Bu enzimler,kalikrein,"globülin geçirgenlik faktörü",fibrinolizin,aminopeptidaz ve olasılıkla tripsin'i içerir.

3.Prostaglandinler,özellikle  $E_1$  ve  $E_2$ ,

4.Komplemanın üçüncü ve dördüncü komponentlerinin türevleri,

5.Grup I ve 2'deki maddelerin 10-15 dk.lık etkilerinin tersine bir saat veya daha uzun süre geçirgenlik cevabına neden olan maddeler.Bu uzun etkili maddeler kapsamına bazı bakteri toksinleri ve tavşanda aşağıdakileri içeren çeşitli endojen faktörler girer:

a.Globülin geçirgenlik faktörü,

b.İltihabi eksüdalardaki canlı nötrofil lökositler tarafından açığa çıkarılan bir madde,

c.Arthus lezyonlarındaki bir globülin faktörü.

Prostaglandinler:

Damar permeabilitesini artırırılar,histamin,seratonin ve bradikininin etkilerini potensiyelize ederler ve kendileri de histamin ve seratonin salgılanmasını sağlarlar.

Prostaglandinler, 20 karbon atomlu bir siklopentan halkası ve ona bağlı iki alifatik zincirden oluşan doymamış yağ asitleridir. Kimyaca "prostanoidik asid" adı verilen hipotetik doymuş bir yağ asidinin türevleri olarak kabul edilirler. Diğer otakoidlerden farklı olarak, vücutta incelenen bütün dokularda oluştukları saptanmıştır. Çok çeşitli türleri vardır. Çok çeşitli etkiler oluştururlar, güçlü etkinlik gösterirler.

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre prostaglandinler (PG), E, F, A, P ve C diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E ve F, vücutta en fazla bulunan PG'lerdir. Bunlara primer PG'ler adı da verilir. PG A, B ve C, bu iki PG'den türerler. Her bir grup, alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısına göre grubu gösteren harfin alt kısmına konulan 1, 2, 3 sayıları ile singelenen alt gruplara ayrılırlar ( $\text{PGE}_1$  ve  $\text{PGE}_2$  gibi). PGF'lerde, siklopentan halkası üzerinde iki hidroksil grubu bulunur. Bu grupların halka düzleminin aynı veya ayrı tarafında olmasına göre PGF'lerin alfa ve beta stereoizomerleri vardır ( $\text{PGF}_1^\alpha$  ve  $\text{PGF}_2^\beta$  gibi). Vücutta sadece alfa izomerler oluşur, beta izomerler oluşmaz. Yukarıdaki gruplardan A, B ve C harfleri ile gösterilenler kendilerine uyan PGE'lerin dehidratasyonu ve izomerizasyonu sonucu oluşurlar. PGA'dan bazı türlerde PGB ve PGC oluşur. Dokularda en fazla bulunan ve biyolojik yönden memelilerde en önemli olan prostaglandinler, sırasıyla  $\text{PGF}_2^\alpha$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGE}_1$  ve  $\text{PGA}_2$ 'dir. Son zamanlarda stabil olmayan siklik endoperoksidler diye adlandırılan prekürsör prostaglandinler bulunmuştur. Bunların vücutta en fazla oluşanı  $\text{PGG}_2$  ve  $\text{PGH}_2$ 'dir. Bu prekürsörler dokuların çoğunda enzimlerin etkisi altında  $\text{PGE}_2$  ve  $\text{PGF}_2^\alpha$ 'ya dönüşürler.

Bazı dokularda siklik endoperoksidlerden,yeni bulunan bir PG olan prostasiklin( $\text{PGI}_2$ ) ve prostaglandin olmayan tromboksan  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) ve tromboksan  $\text{B}_2$  ( $\text{TXB}_2$ ) oluşur.Prostasiklin ve  $\text{TXA}_2$  stabil olmayan maddelerdir.

Prostaglandinlerin sentezine yarayan substratlar ve sentezi yapan enzimler vücutta bütün dokularda yaygın olarak bulunurlar.Bu nedenle vücutta PGE'ler ve PGF'ler gibi primer prostaglandinlerin sentez edilmediği doku yok gibidir.Prostaglandinlerin sentezinde kullanılan ilkel maddeler,hücrelerin sitoplazma membranlarında fosfolipidler veya kolesterol esterleri içinde bulunan doymamış esansiyel yağ asidleridir.Bu yağ asidleri vücutta sentez edilmezler,diyet içinde dışarıdan alınırlar.Fosfolipaz ve kolesterol esteraz enzimleri adı geçen esterleri hidroliz ederler ve esansiyel yağ asidlerini serbest duruma getirirler.Prostaglandinlerin sentezinde ilkel madde olarak kullanılan esansiyel yağ asidleri ve bunlardan oluşan prostaglandinler şunlardır:

1.Arachidonic asid(5,8,11,14-Eikozatetraenoik asid): $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_2^\alpha$ ,  $\text{PGA}_2$ .

2.8,11,14-Eikozatrienoik asid(dihomo- $\delta$ -linolenik asid): $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGF}_1^\alpha$ ,  $\text{PGA}_1$ .

3.5,8,11,14,17-Eikozapentaenoik asid: $\text{PGE}_3$ ,  $\text{PGF}_3^\alpha$ .

Yukarıda sayılan esansiyel yağ asidleri,mikrozomal bir enzim olan siklo-oksijenaz(prostaglandin sentetaz) tarafından siklizasyon ve oksijenasyon işlemine tabi tutulurlar.Sonuçta yağ asidlerine uyan ve siklik endoperoksidler denilen stabil olmayan ara ürünler oluşur.Siklo-oksijenaz etkinliği en yüksek olan yapılar vesicula seminalis ve böbreklerin medullasıdır.Esansiyel yağ asidleri,kısmen lipoksijenaz enzimi tarafından prostaglan-

din olmayan maddelere(HETE maddesi gibi) dönüştürülürler. Siklik endoperoksidler, endoperoksidizomera<sup>z</sup> enzimi tarafından izomerleştirilerek kendilerine uyan PGE'lere ya da endoperoksid redüktaz tarafından indirgenerek PGF'lere dönüştürülürler. PGE'ler dehidratasyona ve izomerleşmeye uğratılarak kısmen PGA'lara dönüşürler. Bazı hayvan türlerinin plazmalarında bulunan enzimler, PGA'ları kısmen önce PGC'lere ve sonra PGB'lere dönüştürürler.

Arachidonic asitten oluşan siklik endoperoksidler olan  $PGG_2$  ve  $PGH_2$  akciğerler, trombositler ve diğer bazı yerlerde bol miktarda bulunan tromboksan sentetaz enzimi tarafından tromboksan  $A_2$ 'ye dönüştürülür; stabil olmayan bu madde kendiliğinden stabil olan tromboksan  $B_2$ 'ye döner. Damar cidarındaki hücrelerin salgıladığı bazı mikrozomal enzimler(prostasiklin sentetaz) ise bu siklik endoperoksidleri prostasikline( $PGI_2$  veya PGX) çevirirler. Prostaglandinlerin sentezinde hız kısıtlayan esas basamağı fosfolipaz A ve kolesterol esteraz enzimleri oluştururlar. Hücre membranında bulunan bu enzimler membrana yönelik mekanik, kimyasal, nörohumoral, hormonal ve fiziksel çeşitli etkenler tarafından kolayca aktive edilirler.

PG'ler sentez edildikleri dokuda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır. Aspirin, indomethasin ve diğer nonsteroid anti-inflammatuar ilaçlar, siklo-oksijenaz(PG sentetaz) enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan PG salıverilmesini azaltırlar.

PGE ve PGF'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerlerden, karaciğerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş

olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler.PG'in inaktivasyonunda en önemli organ akciğerlerdir.Akciğerden ilk geçişleri sırasında %95'e dek varan bir oranda inaktive edilirler.Bu nedenle belirgin bir sistemik etki yapmazlar. Bir hormon rolü oynamaları kuşkuludur,sadece oluştukları yerde lokal etki oluşturabilirler.

PG'in tümü göz önünde tutulduğunda bunların çok sayıda ve oldukça değişik etkilere sahip oldukları görülür.Bazılarının etki spektrumu dardır;örneğin,PGA'lar esas olarak sadece vazodilatör etki yaparlar.Belirli bir yapıda bir PG türü diğerininkine göre zıt etki yapabilir.Genel kural olarak,diğer bazı otakoidler gibi PG'in çoğu damar düz kaslarını gevşetirler,diğer yapıların düz kaslarını(barsak ve uterus) ise kasarlar(21,46-48).

#### Prostaglandinler ve inflamasyon:

Prostaglandinlerin,dokuda çeşitli etkenlerden ileri gelen lokal inflamasyon hallerinde,inflamasyonlu bölgede konsantrasyonlarının yükseldiği bulunmuştur.Angaard ve Johnson,insan derisinde PG'in sentezi için gerekli enzim ve prekürsörleri göstermişlerdir.Prostaglandinlerin iltihap oluşumunda mediyatör rolü oynamaları olasıdır.Özellikle  $PGE_1$ , $PGE_2$  akut inflamasyonda önemli rol oynarlar.Inflamasyonun geç döneminde etkili olurlar ve bu etkileri uzun sürer.Inflamasyon oluşumunda mediyatör rolü oynadığını doğrulayan başlıca bulgular şunlardır:

1.PGA-PGE ve PGF'ler lokal olarak uygulandıklarında damar permeabilitesini artırırılar,hiperemi,ödem ve ağrı gibi belirtilere neden olurlar.

2.Akut inflamasyonlu dokuda sentezleri artar.

3.Lökositlerin doku içine infiltrasyonuna neden olurlar; başka bir deyişle lökotaktik etki yaparlar.

4.İltihaplı dokuda salıverilen histamin,seratonin ve bradikinin gibi otakoidlerin etkilerini potensiyelize ederler.Birlikte PGE ve PGA,histamin ve seratonin salınımını sağlarlar.

Ayrıca,inflamasyonun ortak sistemik bulguları ateş ve baş ağrısı,aspirin,indomethasin,fenilbutazon,aminopirin gibi anti-inflammatuar analjeziklerle düzelir.Bu etki PG sentetaz'ın dolayısıyla PG'in sentezinin inhibisyonu sonucu olur.Ateşin yükselmesi,hipotalamik PG düzeyinin artması ile birlikte görülür (21,46,47).

Histamin:

Dokularda çok yaygındır ve özellikle mast hücrelerinin granülleri ile birlikte bulunur.Doku histamini başlıca üç kaynaktan elde edilebilir:

1.Histidinin dokularda dekarboksilasyonu,

2.Barsaktaki histidinin bakteriler tarafından dekarboksilasyonu,

3.Gıdalardaki histidinin bakteriler tarafından dekarboksilasyonu,

Histamin dikkati çeker derecede kapiller genişlemesine ve venüllerde plazma proteini geçirgenliğinin artmasına neden olur.Arterioller üzerinde hayvan cinsine göre daraltıcı veya genişletici etki yapar.

Seratonin(5-hidroksi triptamin,5-HT):

Kuvvetli bir geçirgenlik faktörü olarak etki yapar.

Kininler ve proteolitik enzimler:

Polipeptidlerin iltihaptaki önemi,Menkin'in 1930'larda ki araştırmalarından ve bulduğu "lökotaksin" maddesinden kaynaklanır.Menkin'e göre lökotaksin,damar geçirgenliğini artırıyordu. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalar lökotaksinle ilgili

çalışmaları desteklemedi.

1949'da Rocha e Silva ve arkadaşlarının başlattıkları ve sonraki araştırmalar, "kininler"le ilgili geniş bilgiler ortaya koydu. Kininlerin en önemlileri, "Bradikinin" ve "Kalidin"dir. Kalikrein'ler plazmadaki üç sınıf substrattan bradikinin, kalidin ve ilgili peptidleri (topluca "kininler" denilen) oluşturmağa yetenekli bir enzim ailesidir. Kalikreinler vücutta yaygın olarak bulunurlar ve iki gruba ayrılırlar: 1. Böbrek ve ince barsak mukozasında olduğu kadar, özellikle bezlerde (tükrük bezleri, pankreas, ter bezleri ve göz yaşı bezleri gibi) bulunan doku kalikreinleri 2. Plazma kalikreini. Plazma kalikreinin prekürsörü karaciğer tarafından yapılır ve bu prekürsör Hageman faktörü (faktör XII) tarafından aktif hale geçirilir (çizelge-2,3).

Bradikinin, kalidin ve diğer kininler, geçirgenlik faktörü olarak yüksek aktivite gösterirler.

Vasküler geçirgenlik artışı ve mekanizması:

Akut inflamasyondaki geçirgenlik etkileri 6 tip yanıtı içerebilir. Özel koşullar altında altı tipin herbiri, monofazik bir geçirgenlik cevabı olarak tek başına görülebilir. Fakat tip 1, tip 2 veya tip 5, bir latent devreden sonra yerini tip 3 veya tip 4'e terk ederek iki fazlı yanıt verebilir. İlgili mekanizmalara gelince, tip 1 ve tip 2 cevaplarına çoğu kez histamin ve 5-HT gibi aminler aracılık eder. Elektron mikroskobu bulguları, tip 3 lezyonları için başlıca sorumlunun farmakolojik araçlar olduğunu, fakat tip 4'de buna endotel zedelenmesinin eklendiğini düşündürür. Kininlerin, tip 3 veya tip 4 geç cevaplarının doğal aracısı olduğu ileri sürülmüştür. Fakat bu düşünce için inandırıcı kanıt yoktur. Tip 5 ve tip 6 lezyonlarında endotel zedelenmesi belirgindir. Son zamanlarda, iltihaptaki plazma eksüdasyonunun, inflammatuar

cevabın oldukça erken devresinde ortaya çıkan bir son ürün feedback mekanizmasıyla düzenlendiğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Sıçanların pençesinde carageenin veya dekstran ile oluşturulan 2-3 saatlik lezyonların perfüzyon sıvısında bir anti-iltihap faktörü(anti-inflammatory factor) elde edilmiştir. Ancak ilk bir saat içinde bu faktör bulunamamıştır. Bu faktörün inhibitör etkisi, pençesine carageenin enjeksiyonundan önce intravenöz yolla perfüzyon sıvısı verilen diğer sıçanlarda eksüdasyonun azalmasıyla gösterilebilir. Test hayvanlarında daha önce sürrenal bezlerinin çıkarılması, perfüzyon sıvısının ödem oluşması üzerindeki inhibisyon etkisini ortadan kaldırır. Perfüzyon sıvısı serumdaki kortikosteron düzeyini yükseltirken, sürrenaldeki askorbik asit miktarını azaltır. Diğer taraftan, sürrenal medullası çıkarılmış sıçanlarda perfüzyon etkili olur ki; sürrenal katekolaminlerinin inhibitör etkide önemli rollerinin bulunmadığını düşündürür. Bunlardan ve diğer bulgulardan, zedelenmiş dokularda bir anti-iltihap faktörünün biriktiği ve eksüdasyonun hipotalamus-hipofiz-Sürrenal korteksi eksenile düzenlendiği anlamı çıkarılmıştır.

Nötrofil lökositlerin göçü:

Kemik iliği tarafından yapılan granülosit sayısı, vücut ağırlığının her kilogramı başına, saatte  $6.8 \times 10^7$  kadardır ve buna göre, erkekte günlük yapım  $11 \times 10^{10}$  hücredir. Olgun nötrofiller KI'den çıkarak kan dolaşımına girer. Bu nötrofillerin yarısı kanla dolaşırken, diğer yarısı dolaşımın yavaş veya durgun olduğu bölgelerdeki kan damarları içinde bir yedek depo oluşturur. Yedek depoyu oluşturan hücreler, damarların endotelial yüzeyleri üzerinde konsantre olurlar. Periferik kandaki nötrofiller ise tek yönlü bir göçle dolaşımı terkederek dokular içine girerler.



Dolaşımdaki yarılanma ömürleri ortalama 6-7 saattir. Bunlar ya yaşlanarak dokularda ölürler veya solunum yolu sekresyonları ve dışkı içinde dışa atılırlar. Diğer sık olarak, infeksiyon nedeni olan mikroorganizmalarla savaş sırasında veya diğer tip doku zedelenmelerine karşı koyarken sitolize uğrayabilirler. Böyle bir sistemin asıl özelliği hücreleri KI deponundan serbest hale geçiren gereksinmenin periferik kandan olan kayba, bununda dokulardan olan kayba uyması zorunludur.

KI'deki granülopoetik deponun büyük kapasitesine karşın KI'de çoğalma ve olgunlaşma için oldukça uzun periyodlar gerektiğinden, granülositlerin yapımı ancak gereksinme olduğu zaman oluşur. Böyle hallerde, özellikle olgunlaşma süresi kısalır. Fakat aşırı gereksinmelerde, 24-48 saat içinde yani aktif hale geçen kemik iliğindeki granülosit yapımı sonucu olgun hücrelerin dolaşıma salıverilmesinden çok önce, nötrofil gereksinimi yedek granülositlerin miktarını aşabilir.

Nötrofillerin başlıca fonksiyonu, dokular içine giren mikroorganizmalar ile diğer yabancı maddelerin fagositozu ile ilgilidir. Nötrofil bu işi başarabilmek için damar endoteline yapışır; endotel üzerinde veya dokular içinde hareket eder; damar duvarı içinden göç eder; kemotaksi, fagositoz, degranülasyon gösterir; yabancı maddelerin sindirimi veya atılmasını sergiler. İşgalci mikroplara karşı, konak canlının savunmasında nötrofilin önemini, agranülositoz bulunan kişilerde infeksiyonun sık görülüşü açıklar. Konak canlının direncinin düşük olduğu diğer örneklerde (yüksek dozda X-ışınlamasından veya kortikosteroidlerin aşırı kullanımından sonra), nötrofillerin sayısında ve iş görme gücünde düşme olur.

Bununla beraber, bu son örneklerde birlikte bulunan antikor yapım bozukluğu da konak canlının direncinin düşmesinde rol oynar. Anormal nötrofil lökosit şekilleriyle karakterli bazı konjenital hastalıklarda, kişiyi infeksiyonlara karşı ileri derecede duyarlı yapar.

Nötrofiller, dokular içine giren mikroorganizmalar dışındaki materyali olduğu kadar, antijen-antikor bileşiklerini de yutar. Sindirilmemiş maddeler, nötrofiller veya mononükleer fagositler tarafından yutulur. Çöpcülük rollerinden başka, çeşitli tip immünolojik zedelenmelerde de anahtar rolü oynar görünmektedir. Nötrofillerin olaya katılması, antijen, antikor ve kompleman bileşiklerinin çöküntülerinden kurtulmağa yardım etmekle beraber, önemli yapı değişiklikleri, fibrin çökmesi ve nedbeleşme gibi zararlı yönleri beraberinde getirir.

Nötrofil lökositlerin kan damarları duvarından geçerek komşu dokular içine göç etmesi, akut iltihabın başlıca selüler fazını simgeler. Saydam ortamlarda ve tavşan kulak odacığında yapılan araştırmalarda nötrofillerin damar duvarı arasından göç etmeden önce venüllerin, daha az ölçüde olmak üzere kapillerlerin endoteline yapıştığı kanıtlanmıştır.

Nötrofiller, zedelenmiş dokularda venüllerin endoteline temas edince, hücreler endotele yapışır ve endotele değen hücre sınırı düzleşir. Bu nötrofillerin bazıları endotelin iç yüzeyinde amöboid hareket gösterir. Lökosit endotele sıkıca temas ettiği zaman göçe hazırlık olarak psödopodlar çıkarır. Lökosit yapışma olayı, endotel hücrelerindeki bir değişikliğe yüklenebilir. Yapışmanın, tutkal özellikleri bulunan bir materyalin endotel yüzeyi üzerine çökmesini yansıttığı iddiası uzun süre devam etti. Fakat elektron mikrofotoğrafları, bir-

birine yapışık nötrofil ile endotel hücresi arasında herhangi bir materyalin varlığını göstermedi.İleri sürülen açıklamaya göre yapışma,hücre yüzeyinde etkin olan elektrokimyasal güçlerin sonucudur.Nötrofilin yüzeyel yükünün,fizyolojik pH'da bazik grubu bulunmayan karboksil köklerinin tabloya hakim oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir.Endotelial yüzey ise,muhtemelen negatif yüklü çok sayıda karboksil grubu taşımaktadır.Bundan dolayı,nötrofillerin endotele yapışma yeteneği,yüzeyel karboksil gruplarının kalsiyum iyonlarıyla veya plazma proteinleriyle çapraz bağlanması güç olan lenfositlerin ve eritrositlerin endotele yapışmalarının güçlüğü açıklayacaktır.

Nötrofillerin damar duvarı dışına çıkışı:

Venüllerin duvarına bir kere sıkıca yapışan bir nötrofil daha sonra bir psödopod çıkarır.Eğer psödopodun çıkışı,bir hücre bağlantı yerinde veya ona yakın yerde olursa,hücre bağlantı yeri boyunca ilerleyen nötrofil endotel bazal membranına doğru kendine yol açmağa zorlar.Göçün değişik evrelerinde bulunan nötrofillerin seri kesitleri,psödopodun endotel hücreleri arasındaki hücreler arası bağlantı yerini ayırdığını gösterir.İlerleyen psödopod daha sonra hücrenin asıl kitlesi tarafından izlenir.Psödopodun bağlantı yerini nasıl ayırdığı anlaşılamamıştır.Bu ayırma,fiziksel güçle veya enzimatik aktivite ile başarılmış olabilir.Nötrofillerin hücreler arası bağlantı yerini ayırabildiğine kuşku yoksada,bu lökositlerin bazal endoteli delip geçmesi olasılığı da vardır.

Endotel hücreleri arasından göç etme işini tamamlayan nötrofiller ikinci bir engele-bazal membran- gelirler.Bazal membran,periendotelial hücreler ve bağ dokusu ile birlikte

periendoiteliyal kılıfı oluşturur.Bu engel,nötrofilin göçünü sürdürmesini önler.Bu nedenle,nötrofilin psödopodu endotel hücre si ile bazal membran arasında yer alacak şekilde yolunu değiştirir.Sonunda periendoiteliyal kılıfı delip geçen nötrofil,venül çevresindeki bağ dokusu içine çıkar.Duvarın delinip geçilmesi yaklaşık olarak 3-9 dk. alır.Duvarı aşan nötrofiller,damar çevresindeki dokular içinde dakikada 20 um hızla hareket ederler.Eozinofiller ve monositler de,venül duvarı arasından nötrofillerinkine benzer bir biçimde göç ederler.Nötrofillerin göçü endotelde bir gedik bırakmış gibi görnmez. Birbirinden ayrılan komşu endotel hücrelerinin kenarı,göç eden hücre ile temasını sürdürür ve lökosit endotel arasından çıktıktan sonra,tekrar bir araya gelirler.Bununla beraber,nötrofilin geçişini bazen endoteldeki aynı yerden geçen bir eritrosit akımı izler.Bu son proçes pasif bir olaydır ve eritrosit diapedozisi adını alır.

İltihaplı dokularda birbirini izleyen hücre toplanması:

Doku zedelenmesi hangi tipte olursa olsun,başlangıçta nötrofil lökosit toplanmasına neden olur.Eğer hasta yeteri süre hayatta kalırsa polimorf nukleuslu hücrelerin yerini mononükleerler(yani,monositler,makrofajlar ve bunlardan çıkan hücreler) ve lenfositler alır.Lober pnömonideki hücre toplanması böyle bir geçişi tipik olarak gösterir:Başlangıçtaki yoğun nötrofil toplanmasını,mononükleer fagositlerin gittikçe artan oranda ortaya çıkışı izler.Her zaman olmamakla beraber,infeksiyonun tipi veya zedelenmenin nedeni ne olursa olsun,çoğu kez böyle bir geçiş görölür.Ancak başlangıç zamanı,gelişme hızı ve iltihaplı dokudaki mononükleer hücre oranı değişir.Akut(örneğin,tifo) veya kronik(örneğin,tüberküloz) bazı infeksiyonlardaki

hücresel cevap, tipik olarak mononükleerdir. Fakat bu olgular-  
da bile, başlangıçta kısa süreli bir nötrofil infiltrasyonu bu-  
lunur ve bunlar kısa zamanda yerlerini asıl ve kalıcı olan mo-  
nonükleer hücre birikmesine terkederler.

Zedelenme tipi ne olursa olsun, başlangıçtaki hücresel . .  
cevap birbirine benzediğine göre, nasıl oluyorda nötrofil haki-  
miyetinden mononükleer hakimiyetine doğru hücre tipi değiş-  
yor? Bunun için üç olasılık vardır:

1. Göç, birbirini izleyen bir olaydır. Başlangıçta nötrofil-  
ler, daha sonra monositler göç eder.

2. Monositler, nötrofiller ile aynı zamanda göç eder; fakat  
nötrofiller ortadan kalktıktan sonra varlıklarını sürdürürler.

3. Mononükleer hücreler, kandan çok dokulardan çıkarlar.

İşaretlenmiş lökositlerle yapılan araştırmalar, iltihaplı  
dokudaki mononükleer fagositlerin çoğunluğunun hematojen köken-  
li olduğunda kuşku bırakmamıştır. Ne ile işaretlenirse işaret-  
lensin, gerek kanda dolaşan monositlerdeki ve gerekse kısa süre  
önce iltihaplanmış bulunan dokuda toplanan mononükleer makrofaj-  
lardaki işaretlenmiş hücre oranı birbirinin aynıdır. Yapılan ça-  
lışmalar sonucu, iltihaplı dokuya monositlerle nötrofillerin  
aynı zamanda göç ettiği, nötrofillerin daha sonra dejenere ola-  
rak parçalandığı ve ortadan kalktığı, fakat monositlerin doku  
makrofajlarına dönüşümle varlığını sürdürerek çoğaldığı anla-  
şılmıştır. Doku makrofajlarının kan monositlerinden çıktığı dü-  
şüncesi, trityumlu timidin ile işaretlenmiş kan monositleriyle  
yapılan araştırmalardan elde edilen son bulgularla desteklen-  
miştir.

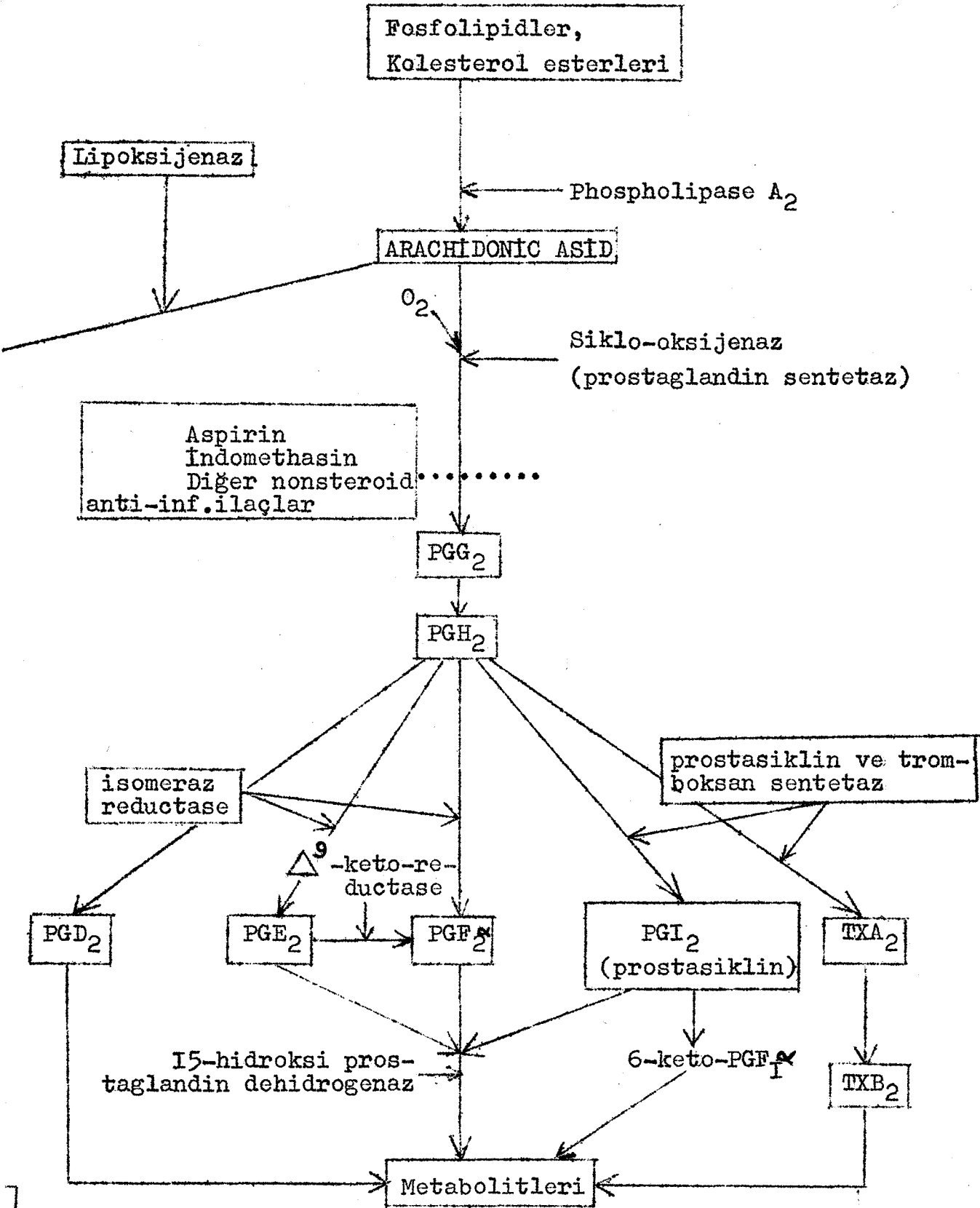
İnflammatuar cevabın fonksiyonları:

İltihap odağında plazma eksüdasyonu ve nötrofil lökosit birikmesi, konak canlının savunmasındaki önemli koruyucu mekanizmaları oluşturur. Plazmanın iltihap odağına akması, bakteri toksinlerini ve diğer zararlı faktörleri sulandırır, plazmanın protein içeriği ise toksinlere karşı zıt etki yapan özgül (spesifik) ve özgül olmayan antikorları taşır. İltihabın sıvı fazının yararları ile göçmen nötrofillerinki birbiri üzerine çakışır. Bu lökositler, işgalci bakterilerle uğraşacak fagositlerin ilk dalgasını oluşturur. Sıvı eksüda içindeki antikorlar, nötrofillerin fagositik etkisini önemli derecede kolaylaştırır. Bundan başka damar dışına çıkan fibrinojenden oluşan fibrin ağının, nötrofillerin doku içindeki hareketleri sırasında üzerinde tırmanacakları önemli bir çatı görevi yapması olasıdır.

Nonbakteriel iltihaptaki, "iltihab"ın rolü bilinmiyor. Gerek infeksiyonla ve gerekse infeksiyöz olmayan bir faktörle oluşan zedelenmedeki damar artışı, zedelenmeye uğrayan bölgenin lokal metabolizma gereksinimleri için yeterli bir kanlanmanın bulunduğu gösterir. Ayrıca, onarımla yangı arasındaki sıkı ilişki, sonraki iyileşme ve yenileme için iltihabın bir uyarı gibi etki yapabileceğini düşündürür. Yine de bazı hallerde iltihap zararlı olabilir. Fagosit edilen bakteriler, fagositlerin içinde canlı olarak kalabilir ve hatta fagosit içinde bulunuşları nedeniyle antikorlara ve antibiyotiklere karşı korunabilirler. Bundan başka, inflammatuar cevabın başarılı sonucu, göz gibi organlarda fonksiyon kaybı şeklinde çok önemli bir komplikasyon çıkarabilir.

Bununla beraber, bakteri infeksiyonu sırasında deneysel olarak, vazodilatasyonun engellenmesini izleyen zararlı etkiler, iltihabın yararlarını fazlasıyla sergiler görünmektedir. Deriye, deneysel olarak bakteri inokülasyonundan sonra epinefrin gibi bir

vazokonstriktör uygulanırsa,uygulama yerindeki infeksiyon oluşturmağa yetenekli bakteri sayısı,normal olarak cevap veren damarların bulunduğu kontrol bölgelerindekinden daha çoktur.

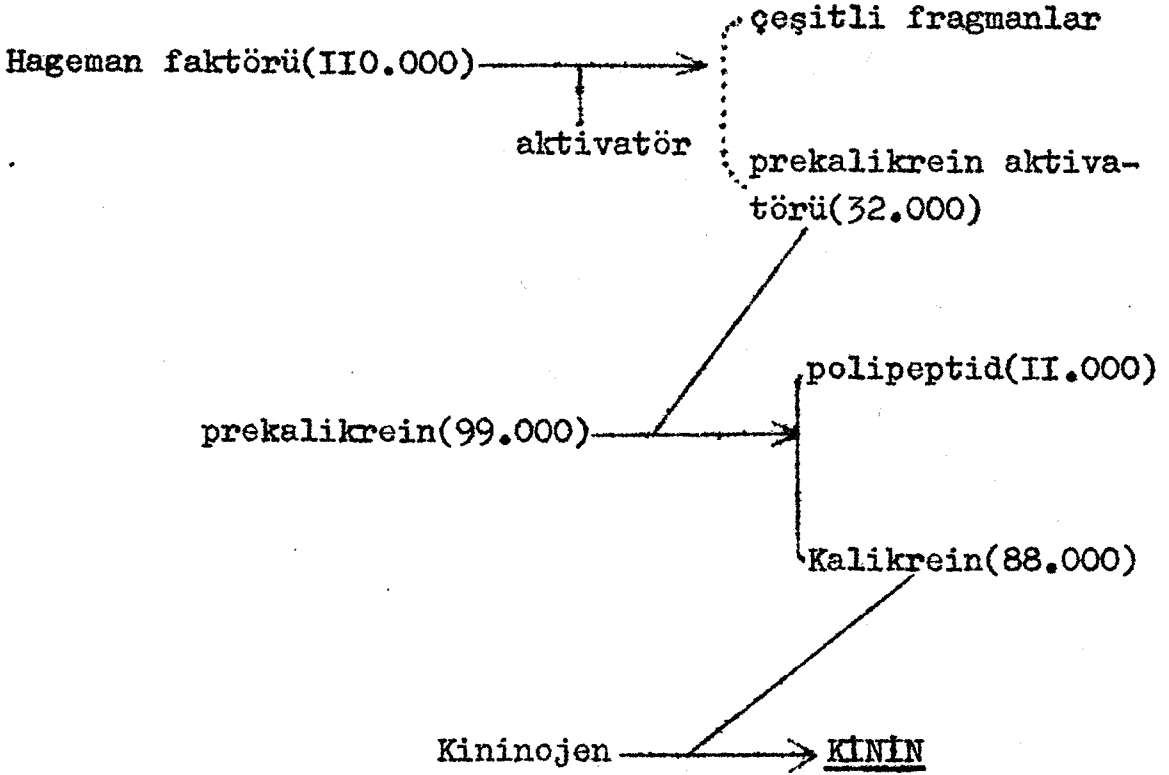


Çizelge-I: Prostaglandin sentezi

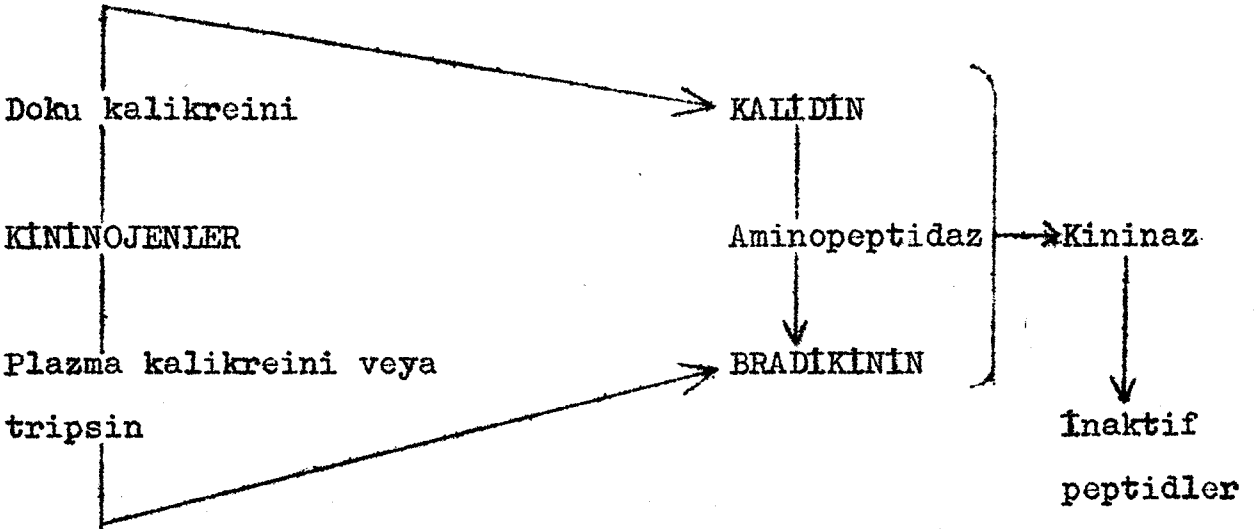


ARACHIDONIC ASİD METABOLİZMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

| <u>ETKİLENEN ENZİM</u>                    | <u>STİMÜLASYON</u>                                                                                                                                   | <u>İNHİBİSYON</u>                                                                                       |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phospholipase A <sub>2</sub>              | İskemi<br>Mekanik travma<br>Kalsiyum<br>Hipertonik glukoz,<br>mannitol, NaCl<br>Anjiotensin II<br>Bradikinin<br>Arjinin, vazopressin<br>Norepinefrin | K<br>Glukokortikoid<br>Mepakrin<br>Indomethasin                                                         |
| Siklo-oksijenaz                           |                                                                                                                                                      | Aspirin<br>Indomethasin<br>Meklofenamat<br>Diğer nonsteroida.<br>anti-inf. ilaçlar<br>Üreteral oklüzyon |
| Tromboksan sentetaz                       |                                                                                                                                                      | İmidazol                                                                                                |
| Prostasiklin sentetaz                     |                                                                                                                                                      | İndol deriveleri<br>15-hidroperoksi-<br>arachidonic asid                                                |
| 9-ketoreductase                           | Bradikinin<br>c-GMP                                                                                                                                  | Furosemid<br>Etakrinik asid<br>Indomethasin                                                             |
| 15-hidroksiprostaglandin<br>dehidrogenase |                                                                                                                                                      | Furosemid<br>Etakrinik asid<br>Sulfasalazin anal.<br>ları<br>Hipertiroidizm<br>Indomethasin             |



Çizelge-2:Tavşan plazmasında kininlerin oluşmasını özetleyen şekil.Parantez içindeki sayılar,o maddeler için bildirilen molekül ağırlıklarını işaret etmektedir.



Çizelge-3:Kinin sisteminin karşılıklı etkileşmesi

## G E R E Ç V E Y Ö N T E M L E R

### A.GEREÇ:

Bu çalışma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Hematoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

Hekim,hemşire ve hastabakıcıdan oluşan normal,genç,gönüllü 42 kişinin (21 kadın,21 erkek) herhangi bir ilaç almadıkları bir dönemde granülosit adheransları ölçüldü.Bu grubun yaşı 23-33 arasında değişiyordu(ortalama  $26.42 \pm 2.60$ ).Akut veya kronik inflammatuar bir hastalıkları yoktu ve herhangi bir anti-inflammatuar ilaç almıyorlardı.

Daha sonra bu gruptan 15 gönüllüye 400 mg ibuprofen(2 draje Brufen) aç karnına verildi ve 60 dakika sonra tekrar granülosit adheransları ölçülerek,granülosit adheransı inhibisyonu %(yüzde) olarak saptandı.Aynı şekilde başka 15 gönüllü kişi içeren gruba 50 mg diclofenac sodyum(2 tablet Voltaren) aç karnına verildi ve 90-120 dakika sonra ikinci kez granülosit adheransları ölçüldü ve aynı şekilde granülosit adheransı inhibisyonu -%- olarak saptandı.

### B.YÖNTEM:

Granülosit adheransı hesaplanırken literatürdeki bir çalışmadan büyük ölçüde yararlanıldı.MacGregor'un tanımladığı teknik çok küçük değişikliklerle aynen kullanıldı(8,9).

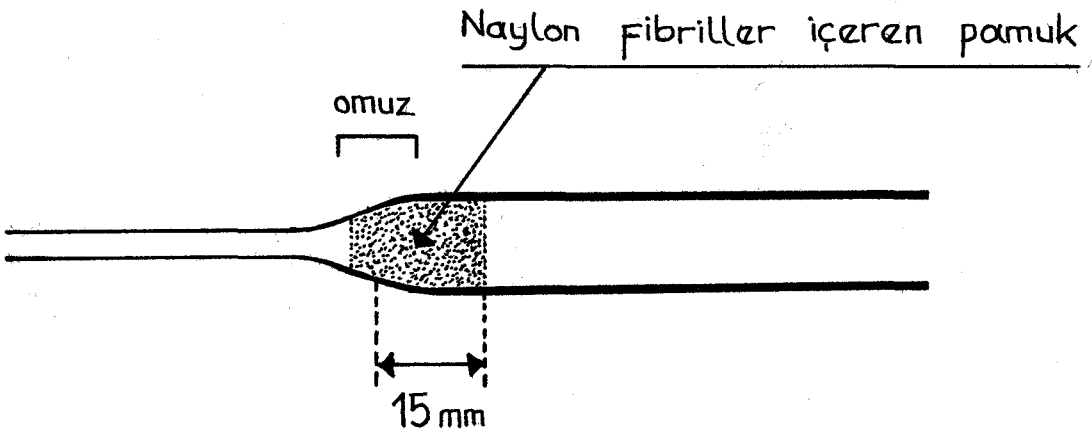
Kısmen naylon fibriller içeren pamuktan 80 mg(doğruluğu  $\pm 0.5$  mg) tartıldıktan sonra,uç büyüklüğü(çapı) 0.9-1.3 mm arasında değişen pasteur pipetlerine madeni bir çubukla sıkıştırıldı.

rıldı.Sıkıştırılan kolonun uzunluğu tam 15 mm olarak ayarlandı(pipetin omuzunun ortası ile kolon tepesi arası uzunluk)(Şekil-I).Kolon boyunca akan kanın gidiş hızını azaltmak için pipet uçları ısıtıldı ve özgün büyüklüğünün %50'si kadar küçültüldü,22 numara iğne girecek şekilde delik oluşturuldu.Kullanımdan önce pipet yıkanmadı ve herhangi bir sıvı akıtılmadı.Kolon uzunluğu ve uç açıklığı limit değerlerdir,kolonun daha sıkı veya deliklerinin daha dar olması halinde adheransın arttığı gösterilmiştir.Test için kan heparinize enjektörle alındı ve periferik yayma yapılarak wright boyasıyla boyandı ve 100 hücre sayılarak granülosit yüzdesi hesaplandı.Sonra kan örneğinden 1 ml,bir sporda deney tüpleri içinde duran ve içlerine pamuk sıkıştırılmış olan pasteur pipetlerinin tepesinden akıtıldı ve 10 dakika beklenerek kolondan filtre olmaya bırakıldı.Dışarı akan kandan(pamuktan süzülen kan) periferik yayma yapılarak wright boyasıyla boyandı ve 100 hücre sayılarak polimorf nukleer lökosit yüzdesi saptandı ve aşağıdaki gibi granülosit adherans yüzdesi hesaplandı:

$$\%PMN \text{ adheransı} = \% 100 - \frac{(PMN/ml \text{ süzülen kan örneğinde} \times 100)}{(PMN/ml \text{ özgün kan örneğinde})}$$

Ibuprofen ve diclofenac sodyumun oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$\begin{array}{l} \% \text{ Granülosit adheransı} \\ \text{inhibisyonu} \end{array} = \frac{\text{Granülosit adheransı,ibuprofen veya diclofenac sodyumdan sonra}}{\text{Ibuprofen veya diclofenac sodyumdan önce ölçülen normal granülosit adheransı}}$$



Şekil-I:Granülosit adheransını ölçmek için kullanılan  
pasteur pipeti

## B U L G U L A R

Bu çalışmada ibuprofen(Brufen) ve diclofenac sodyum (Voltaren) verilen gönüllü kişilerin yaş grupları arasında herhangi bir istatistikî fark saptanmamıştır(Fisherin kesin khi kare analizi, $p=1.225, p>0.05$ ).

Her iki grup arasında cins yönündende herhangi bir istatistikî fark yoktur(Fisherin kesin khi kare testi, $p=0.498, p>0.05$ ).

Granülosit adheransı ölçülürken 80 mg pamuk kullanılmıştır.MacGregor yaptığı çalışmalarda,erkeklerde 80 mg,kadınlarda 70 mg naylon lif kullanmıştır.80 mg naylon lif veya pamukla granülositlerin çoğu tutulur,bu nedenle azalmış adheransda duyarlıdır.MacGregor'un yaptığı çalışmada 80 mg'lık kolonla kadınlarda %  $91\pm7$  adherans demonstre edilmiştir,ancak granülositlerin % 90'dan fazlası tutulduğu için azalmış adheransda duyarlı değildir ve bu nedenle kadınlarda 70 mg lif kullanılmıştır.80 mg'lık kolonla kadınlardaki %  $91\pm7$  adheransa karşılık,erkeklerde %  $76\pm12$  adherans bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir( $p<0.01$ ). 70 mg'lık sütunla kadınlarda %  $70.8\pm4.3$  granülosit adheransı saptanmıştır(8,9).

Bizim çalışmamızda ise erkeklerde %  $76.64\pm7.21$ ,kadınlarda ise %  $71.51\pm7.91$  granülosit adheransı saptadık.Literatürdeki çalışmanın aksine erkeklerdeki adherans daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir(Student t testi, $p<0.05$ )(Tablo-I,D iagram-I).

42 gönüllü kişide ölçülen ortalama granülosit adheransı %  $74.08 \pm 7.91$  bulunmuştur(Tablo-2).

Diclofenac sodyum verilen 15 normal gönüllünün ilaç almadıkları dönemdeki normal granülosit adheransları %  $75.55 \pm 9.82$  bulundu(Tablo-3,5,10,Diagram-2).50 mg diclofenac sodyumdan sonra ölçülen granülosit adheransı %  $61.46 \pm 15.03$  olarak saptandı(Tablo-4,5,10,Diagram-2).

Diclofenac sodyumun oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu %  $19.29 \pm 13.60$  olarak bulunmuştur ve bu inhibisyon istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur(Student t testi,  $p < 0.001$ )(Tablo-5,9,10,Diagram-2,4).

Ibuprofen(Brufen) verilen normal gönüllülerin ise,ilaç verilmeden önceki granülosit adheransları ortalaması %  $73.49 \pm 6.06$ , 400 mg ibuprofenden sonra ise %  $43.14 \pm 7.81$  bulundu(Tablo-6,7,8,10,Diagram-3).

Ibuprofen verilen grubun granülosit adheransı inhibisyonu %  $41 \pm 11.29$  olarak saptanmıştır ve bu inhibisyon istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur( $p < 0.001$ ,student t testi)(Tablo-8,9,10,Diagram-3,4).

Ibuprofenin oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu, diclofenac sodyumun oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonuna göre istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur(student t testi, $p < 0.001$ )(Tablo-9,10,Diagram-4).

# ERKEKLERDE % GRANULOSİT ADHERANSI

| K A D I N                                                                    |                        | E R K E K                                    |                        |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------|------------------------|
| OLGU NO.                                                                     | % GRANULOSİT ADHERANSI | OLGU NO.                                     | % GRANULOSİT ADHERANSI |
| 1                                                                            | 67.5                   | 1                                            | 83.4                   |
| 2                                                                            | 73.3                   | 2                                            | 75.0                   |
| 3                                                                            | 61.7                   | 3                                            | 88.4                   |
| 4                                                                            | 70.0                   | 4                                            | 67.7                   |
| 5                                                                            | 62.2                   | 5                                            | 71.2                   |
| 6                                                                            | 73.7                   | 6                                            | 67.0                   |
| 7                                                                            | 67.3                   | 7                                            | 87.7                   |
| 8                                                                            | 62.5                   | 8                                            | 71.5                   |
| 9                                                                            | 87.9                   | 9                                            | 90.8                   |
| 10                                                                           | 67.1                   | 10                                           | 77.0                   |
| 11                                                                           | 70.5                   | 11                                           | 73.7                   |
| 12                                                                           | 71.0                   | 12                                           | 80.5                   |
| 13                                                                           | 80.6                   | 13                                           | 75.5                   |
| 14                                                                           | 68.3                   | 14                                           | 79.7                   |
| 15                                                                           | 64.4                   | 15                                           | 77.5                   |
| 16                                                                           | 87.3                   | 16                                           | 82.8                   |
| 17                                                                           | 74.1                   | 17                                           | 76.5                   |
| 18                                                                           | 71.6                   | 18                                           | 70.5                   |
| 19                                                                           | 85.4                   | 19                                           | 71.2                   |
| 20                                                                           | 63.6                   | 20                                           | 78.0                   |
| 21                                                                           | 71.8                   | 21                                           | 64.0                   |
| $\bar{X}_1 = 71.51 \pm 2.04$<br>$S_1 = 7.91$                                 |                        | $\bar{X}_2 = 76.64 \pm 1.86$<br>$S_2 = 7.21$ |                        |
| GRUPLAR ARASI FARKIN ÖNEMLİLİK DENETİMİ :<br>$t = 2.20$ $SD = 40$ $P < 0.05$ |                        |                                              |                        |



TABLO-II : NORMAL GÖNÜLLÜ KİŞİLERDE

## GRANULOSİT ADHERANSI

| Cins | GRANULOSİTLER %        |                          | % GA | OLGU No. | Cins | GRANULOSİTLER %        |                          | % GA |
|------|------------------------|--------------------------|------|----------|------|------------------------|--------------------------|------|
|      | Kolondan geçmeden önce | Kolondan geçtikten sonra |      |          |      | Kolondan geçmeden önce | Kolondan geçtikten sonra |      |
| K    | 52.3                   | 17                       | 67.5 | 22       | E    | 59                     | 17                       | 71.2 |
| K    | 71                     | 19                       | 73.3 | 23       | E    | 68                     | 25                       | 67   |
| E    | 57                     | 15                       | 73.7 | 24       | E    | 65                     | 8                        | 87.7 |
| E    | 67                     | 13                       | 80.5 | 25       | E    | 70                     | 20                       | 71.5 |
| E    | 57                     | 14                       | 75.5 | 26       | K    | 58                     | 19                       | 67.3 |
| K    | 81                     | 23                       | 61.7 | 27       | K    | 72                     | 27                       | 62.5 |
| E    | 64                     | 13                       | 79.7 | 28       | K    | 74                     | 9                        | 87.9 |
| E    | 40                     | 9                        | 77.5 | 29       | E    | 54                     | 5                        | 90.8 |
| E    | 58                     | 10                       | 82.8 | 30       | E    | 61                     | 14                       | 77   |
| K    | 55                     | 16                       | 70   | 31       | K    | 71                     | 20                       | 71.8 |
| E    | 56                     | 13                       | 76.5 | 32       | K    | 55                     | 20                       | 63.6 |
| E    | 71                     | 21                       | 70.5 | 33       | K    | 62                     | 9                        | 85.4 |
| E    | 74                     | 22                       | 71.2 | 34       | K    | 67                     | 19                       | 71.6 |
| E    | 52                     | 15                       | 78   | 35       | K    | 58                     | 15                       | 74.1 |
| E    | 47                     | 17                       | 64   | 36       | K    | 71                     | 9                        | 87.3 |
| E    | 68                     | 11                       | 83.4 | 37       | K    | 76                     | 27                       | 64.4 |
| E    | 73                     | 19                       | 75   | 38       | K    | 60                     | 19                       | 68.3 |
| K    | 55.5                   | 21                       | 62.2 | 39       | K    | 62                     | 12                       | 80.6 |
| E    | 52.4                   | 5.8                      | 88.4 | 40       | K    | 76                     | 22                       | 71   |
| E    | 65                     | 21                       | 67.7 | 41       | K    | 68                     | 20                       | 70.5 |
| K    | 72                     | 21                       | 73.7 | 42       | K    | 70                     | 23                       | 67.1 |

$$\bar{X} = 74.08 \pm 1.22$$

$$S = 7.91$$

TABLO-III : DİCLOFENAC SODYUM (VOLTAREN) VERİLEN  
GRUBUN İLAÇ VERİLMEDEN ÖNCEKİ  
% GRANULOSİT ADHERANSI

| OLGU |      | GRANULOSİTLER %        |                          | % GA |
|------|------|------------------------|--------------------------|------|
| No.  | Cins | Kolondan geçmeden önce | Kolondan geçtikten sonra |      |
| 1    | E    | 68                     | 11                       | 83.4 |
| 2    | E    | 73                     | 19                       | 75   |
| 3    | K    | 55.5                   | 21                       | 62.2 |
| 4    | E    | 52.4                   | 5.8                      | 88.4 |
| 5    | E    | 65                     | 21                       | 67.7 |
| 6    | K    | 72                     | 21                       | 73.7 |
| 7    | E    | 59                     | 17                       | 71.2 |
| 8    | E    | 68                     | 25                       | 67   |
| 9    | E    | 65                     | 8                        | 87.7 |
| 10   | E    | 70                     | 20                       | 71.5 |
| 11   | K    | 58                     | 19                       | 67.3 |
| 12   | K    | 72                     | 27                       | 62.5 |
| 13   | K    | 74                     | 9                        | 87.9 |
| 14   | E    | 54                     | 5                        | 90.8 |
| 15   | E    | 61                     | 14                       | 77   |

TABLO IV : DİCLOFENAC SODYUM (VOLTAREN)'DAN  
SONRA % GRANULOSİT ADHERANSI

| OLGU |      | GRANULOSİTLER %        |                          | % GA |
|------|------|------------------------|--------------------------|------|
| No.  | Cins | Kolondan geçmeden önce | Kolondan geçtikten sonra |      |
| 1    | E    | 63                     | 19                       | 69.8 |
| 2    | E    | 68                     | 32                       | 52   |
| 3    | K    | 62                     | 37                       | 39.4 |
| 4    | E    | 56                     | 18                       | 67.9 |
| 5    | E    | 72                     | 25                       | 63.3 |
| 6    | K    | 68                     | 30                       | 55.8 |
| 7    | E    | 55                     | 21                       | 64   |
| 8    | E    | 66                     | 43                       | 34   |
| 9    | E    | 65                     | 10                       | 84.7 |
| 10   | E    | 62                     | 27                       | 56.4 |
| 11   | K    | 63                     | 23                       | 63.5 |
| 12   | K    | 70                     | 40                       | 42.9 |
| 13   | K    | 54                     | 8                        | 85.2 |
| 14   | E    | 47                     | 13                       | 72.4 |
| 15   | E    | 65                     | 19                       | 70.7 |

## ABLO-V: DİCLOFENAC SODYUM (VOLTAREN) 'DAN

ÖNCE VE SONRA % GRANULOSİT ADHERANSI

VE GRANULOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONU

| OLGU No.                                                                    | Cins | % GRANULOSİT ADHERANSI                                         |                                                                 | Granulosit Adherensi inhibisyonu %                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             |      | Diclofenac sodyum - dan önce                                   | Diclofenac sodyum - dan sonra                                   |                                                                                  |
| 1                                                                           | E    | 83.4                                                           | 69.8                                                            | 16.3                                                                             |
| 2                                                                           | E    | 75                                                             | 52                                                              | 30.6                                                                             |
| 3                                                                           | K    | 62.2                                                           | 39.4                                                            | 36.6                                                                             |
| 4                                                                           | E    | 88.4                                                           | 67.9                                                            | 23.1                                                                             |
| 5                                                                           | E    | 67.7                                                           | 63.3                                                            | 6.5                                                                              |
| 6                                                                           | K    | 73.7                                                           | 55.8                                                            | 24.2                                                                             |
| 7                                                                           | E    | 71.2                                                           | 64                                                              | 10.1                                                                             |
| 8                                                                           | E    | 67                                                             | 34                                                              | 49.2                                                                             |
| 9                                                                           | E    | 87.7                                                           | 84.7                                                            | 3.4                                                                              |
| 10                                                                          | E    | 71.5                                                           | 56.4                                                            | 21.1                                                                             |
| 11                                                                          | K    | 67.3                                                           | 63.5                                                            | 5.6                                                                              |
| 12                                                                          | K    | 62.5                                                           | 42.9                                                            | 31.3                                                                             |
| 13                                                                          | K    | 87.9                                                           | 85.2                                                            | 3.1                                                                              |
| 14                                                                          | E    | 90.8                                                           | 72.4                                                            | 20.2                                                                             |
| 15                                                                          | E    | 77                                                             | 70.7                                                            | 8.2                                                                              |
|                                                                             |      | $\bar{X}_1 = 75.55$<br>$S\bar{x}_1 = \pm 2.53$<br>$S_1 = 9.82$ | $\bar{X}_2 = 61.46$<br>$S\bar{x}_2 = \pm 3.88$<br>$S_2 = 15.03$ | $\bar{D} = 19.29$<br>$S\bar{d} = \pm 3.51$<br>$S = 13.60$<br>$\Sigma D = 289.44$ |
| EŞLER ARASI FARKIN ÖNEMLİLİK DENETİMİ :<br>$t = 5.49$ $SD = 14$ $p < 0.001$ |      |                                                                |                                                                 |                                                                                  |

TABLO VI : İBUPROFEN (BRUFEN) VERİLEN GRUBUN  
İLAÇ VERİLMEYEN ÖNCEKİ  
% GRANULOSİT ADHERANSI

| OLGU |      | GRANULOSİTLER %        |                          | % GA |
|------|------|------------------------|--------------------------|------|
| No.  | Cins | Kolondan geçmeden önce | Kolondan geçtikten sonra |      |
| 1    | K    | 52.3                   | 17                       | 67.5 |
| 2    | K    | 71                     | 19                       | 73.3 |
| 3    | E    | 57                     | 15                       | 73.7 |
| 4    | E    | 67                     | 13                       | 80.5 |
| 5    | E    | 57                     | 14                       | 75.5 |
| 6    | K    | 81                     | 23                       | 61.7 |
| 7    | E    | 64                     | 13                       | 79.7 |
| 8    | E    | 40                     | 9                        | 77.5 |
| 9    | E    | 58                     | 10                       | 82.8 |
| 10   | K    | 55                     | 16                       | 70   |
| 11   | E    | 56                     | 13                       | 76.5 |
| 12   | E    | 71                     | 21                       | 70.5 |
| 13   | E    | 74                     | 22                       | 71.2 |
| 14   | E    | 52                     | 15                       | 78   |
| 15   | E    | 47                     | 17                       | 64   |

TABLO VII : İBUPROFEN (BRUFEN) SONRASI

% GRANULOSİT ADHERANSI

| OLGU |      | GRANULOSİTLER %        |                          | % GA |
|------|------|------------------------|--------------------------|------|
| No.  | Cins | Kolondan geçmeden önce | Kolondan geçtikten Sonra |      |
| 1    | K    | 55.8                   | 33                       | 41   |
| 2    | K    | 61                     | 42                       | 31.2 |
| 3    | E    | 59                     | 31                       | 47.5 |
| 4    | E    | 58                     | 33                       | 43.1 |
| 5    | E    | 53                     | 32                       | 39.7 |
| 6    | K    | 71                     | 46                       | 31   |
| 7    | E    | 66                     | 34                       | 46.3 |
| 8    | E    | 47                     | 29                       | 38.3 |
| 9    | E    | 65                     | 39                       | 40   |
| 10   | K    | 57                     | 31                       | 46   |
| 11   | E    | 65                     | 34                       | 48.4 |
| 12   | E    | 63                     | 25                       | 60.4 |
| 13   | E    | 73                     | 47                       | 35.3 |
| 14   | E    | 55                     | 32                       | 51.9 |
| 15   | E    | 49                     | 26                       | 47   |

BLO- VIII : İBUPROFEN (BRUFEN)'DEN ÖNCE VE SONRA  
% GRANULOSİT ADHERANSI VE GRANULOSİT  
ADHERANSI İNHİBİSYONU

| OLGU<br>No.                             | Cins | % GRANULOSİT ADHERANSI                                            |                                                                   | %<br>GRANULOSİT<br>ADHERANSI<br>İNHİBİSYONU                                        |
|-----------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |      | İBUPROFEN'DEN<br>ÖNCE                                             | İBUPROFEN'DEN<br>SONRA                                            |                                                                                    |
| 1                                       | K    | 67.5                                                              | 41                                                                | 39.2                                                                               |
| 2                                       | K    | 73.3                                                              | 31.2                                                              | 57.4                                                                               |
| 3                                       | E    | 73.7                                                              | 47.5                                                              | 35.5                                                                               |
| 4                                       | E    | 80.5                                                              | 43.1                                                              | 46.4                                                                               |
| 5                                       | E    | 75.5                                                              | 39.7                                                              | 47.4                                                                               |
| 6                                       | K    | 61.7                                                              | 31                                                                | 49.7                                                                               |
| 7                                       | E    | 79.7                                                              | 46.3                                                              | 41.9                                                                               |
| 8                                       | E    | 77.5                                                              | 38.3                                                              | 50.5                                                                               |
| 9                                       | E    | 82.8                                                              | 40                                                                | 51.6                                                                               |
| 10                                      | K    | 70                                                                | 46                                                                | 34.2                                                                               |
| 11                                      | E    | 76.5                                                              | 48.4                                                              | 36.7                                                                               |
| 12                                      | E    | 70.5                                                              | 60.4                                                              | 14.3                                                                               |
| 13                                      | E    | 71.2                                                              | 35.3                                                              | 50.4                                                                               |
| 14                                      | E    | 78                                                                | 51.9                                                              | 33.4                                                                               |
| 15                                      | E    | 64                                                                | 47                                                                | 26.5                                                                               |
|                                         |      | $\bar{X}_1 = 73.49$<br>$S_{\bar{X}_1} = \pm 1.56$<br>$S_1 = 6.06$ | $\bar{X}_2 = 43.14$<br>$S_{\bar{X}_2} = \pm 2.81$<br>$S_2 = 7.81$ | $\bar{D} = 41.0$<br>$S_{\bar{D}} = \pm 2.91$<br>$S = 11.29$<br>$\Sigma D = 615.09$ |
| EŞLER ARASI FARKIN ÖNEMLİLİK DENETİMİ : |      |                                                                   |                                                                   |                                                                                    |
| $t = 14.08$ $SD = 14$ $P < 0.001$       |      |                                                                   |                                                                   |                                                                                    |

TABLO IX : İBUPROFEN (BRUFEN) VE DİCLOFENAC SODYUM  
(VOLTAREN)'UN YOL AÇTIKLARI  
% GRANULOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONU

| OLGU No. | Cins | İBUPROFEN'İN YOL AÇTIĞI GRANULOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONU |
|----------|------|----------------------------------------------------------|
| 1        | K    | 39.2                                                     |
| 2        | K    | 57.4                                                     |
| 3        | E    | 35.5                                                     |
| 4        | E    | 46.4                                                     |
| 5        | E    | 47.4                                                     |
| 6        | K    | 49.7                                                     |
| 7        | E    | 41.9                                                     |
| 8        | E    | 50.5                                                     |
| 9        | E    | 51.6                                                     |
| 10       | K    | 34.2                                                     |
| 11       | E    | 36.7                                                     |
| 12       | E    | 14.3                                                     |
| 13       | E    | 50.4                                                     |
| 14       | E    | 33.4                                                     |
| 15       | E    | 26.5                                                     |

$n = 15$   
 $\bar{X}_1 = 41.0 \pm 2.91$   
 $\sum x_1 = 615.09$   
 $S = 11.29$

| OLGU No. | Cins | DİCLOFENAC SODYUM'UN YOL AÇTIĞI GRANULOSİT ADHERANSI İNHİBİSYONU |
|----------|------|------------------------------------------------------------------|
| 1        | E    | 16.3                                                             |
| 2        | E    | 30.6                                                             |
| 3        | K    | 36.6                                                             |
| 4        | E    | 23.1                                                             |
| 5        | E    | 6.5                                                              |
| 6        | K    | 24.2                                                             |
| 7        | E    | 10.1                                                             |
| 8        | E    | 49.2                                                             |
| 9        | E    | 3.4                                                              |
| 10       | E    | 21.1                                                             |
| 11       | K    | 5.6                                                              |
| 12       | K    | 31.3                                                             |
| 13       | K    | 3.1                                                              |
| 14       | E    | 20.2                                                             |
| 15       | E    | 8.2                                                              |

$n = 15$   
 $\bar{X}_2 = 19.29 \pm 3.51$   
 $\sum x_2 = 289.44$   
 $S = 13.6$

İKİ GRUP ARASINDAKİ FARKIN ÖNEMLİLİK DENETİMİ :

$t = 4.75$        $SD = 28$        $p < 0.001$



| O L G U |      |     | % GRANULOSİT ADHERANSI |                     | % GRANULOSİT ADHERANSI | O L G U |      |     | % GRANULOSİT ADHERANSI    |                            | % GRANULOSİT ADHERANSI |
|---------|------|-----|------------------------|---------------------|------------------------|---------|------|-----|---------------------------|----------------------------|------------------------|
| No.     | Cins | Yaş | İBUPROFEN'DEN ÖNCE     | İBUPROFEN'DEN SONRA | İNHİBİSYONU            | No.     | Cins | Yaş | DICLOFENAC SODYUMDAN ÖNCE | DICLOFENAC SODYUMDAN SONRA | İNHİBİSYONU            |
| 1       | K    | 24  | 67.5                   | 41                  | 39.2                   | 1       | E    | 25  | 83.4                      | 69.8                       | 16.3                   |
| 2       | K    | 25  | 73.3                   | 31.2                | 57.4                   | 2       | E    | 31  | 75                        | 52                         | 30.6                   |
| 3       | E    | 30  | 73.7                   | 47.5                | 35.5                   | 3       | K    | 24  | 62.2                      | 39.4                       | 36.6                   |
| 4       | E    | 29  | 80.5                   | 43.1                | 46.4                   | 4       | E    | 27  | 88.4                      | 67.9                       | 23.1                   |
| 5       | E    | 27  | 75.5                   | 39.7                | 47.4                   | 5       | E    | 28  | 67.7                      | 63.3                       | 6.5                    |
| 6       | K    | 23  | 61.7                   | 31                  | 49.7                   | 6       | K    | 24  | 73.7                      | 55.8                       | 24.2                   |
| 7       | E    | 29  | 79.7                   | 46.3                | 41.9                   | 7       | E    | 27  | 71.2                      | 64                         | 10.1                   |
| 8       | E    | 27  | 77.5                   | 38.3                | 50.5                   | 8       | E    | 32  | 67                        | 34                         | 49.2                   |
| 9       | E    | 29  | 82.8                   | 40                  | 51.6                   | 9       | E    | 27  | 87.7                      | 84.7                       | 3.4                    |
| 10      | K    | 24  | 70                     | 46                  | 34.2                   | 10      | E    | 27  | 71.5                      | 56.4                       | 21.1                   |
| 11      | E    | 25  | 76.5                   | 48.4                | 36.7                   | 11      | K    | 24  | 67.3                      | 63.5                       | 5.6                    |
| 12      | E    | 25  | 70.5                   | 60.4                | 14.3                   | 12      | K    | 25  | 62.5                      | 42.9                       | 31.3                   |
| 13      | E    | 29  | 71.2                   | 35.3                | 50.4                   | 13      | K    | 24  | 87.9                      | 85.2                       | 3.1                    |
| 14      | E    | 27  | 78                     | 51.9                | 33.4                   | 14      | E    | 29  | 90.8                      | 72.4                       | 20.2                   |
| 15      | E    | 29  | 64                     | 47                  | 26.5                   | 15      | E    | 26  | 77                        | 70.7                       | 8.2                    |

| İL AÇ                            | DENEK SAYISI | KONTROL GRUPO-<br>ORTALAMA MAXIMUM DEĞİŞİM<br>% | İNHİBİSYON<br>SÜRESİ<br>(SAAT) | DÖNÜŞ<br>SÜRESİ<br>(SAAT) |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| ETHANOL                          | 4 (Tavşan)   | ↓ % 50.3 ( $p < 0.01$ )                         | 1                              | 3                         |
| ASPIRİN                          | 4            | ↓ % 33.4 ( $p < 0.01$ )                         | 2-4                            | 4                         |
| SODIUM SALİSİLAT                 | 5            | ↓ % 37.0 ( $p < 0.01$ )                         | 1                              | 2-3                       |
| İNDOMETHACİN                     | 5            | ↓ % 34.8 ( $p < 0.01$ )                         | 1-2                            | 4                         |
| ACETAMINOPHEN                    | 6            | ↓ % 31.9 ( $p < 0.02$ )                         | 1                              | 4                         |
| PHENYL BUTAZONE                  | 4 (Tavşan)   | ↓ % 28.8 ( $p < 0.02$ )                         | 1-2                            | 2-4                       |
| COLCHICINE                       | 5            | ↓ % 29.2 ( $p < 0.05$ )                         | 2-4                            | 6                         |
| PREDNİSONE                       | 5            | ↓ % 38.4 ( $p < 0.01$ )                         | 4-8                            | 24                        |
| CHLOROQUINE                      | 4            | ↓ % 7.3 ( $p > 0.05$ )                          | 1-2                            | 2-4                       |
| DİPYRIDAMOLE                     | 4            | ↓ % 10.6 ( $p > 0.05$ )                         |                                | 1-4                       |
| İBUPROFEN*<br>(= BRUFEN)         | 15           | ↓ % 41.0 ( $p < 0.001$ )                        | 1-2                            | -                         |
| DICLOFENAC*<br>SODIUM (VOLTAREN) | 15           | ↓ % 19.29 ( $p < 0.001$ )                       | 1.5-2                          | -                         |

\* \* : Bizim bu çalışmamızda İbuprofen ve Diclofenac sodyumun oluşturduğu

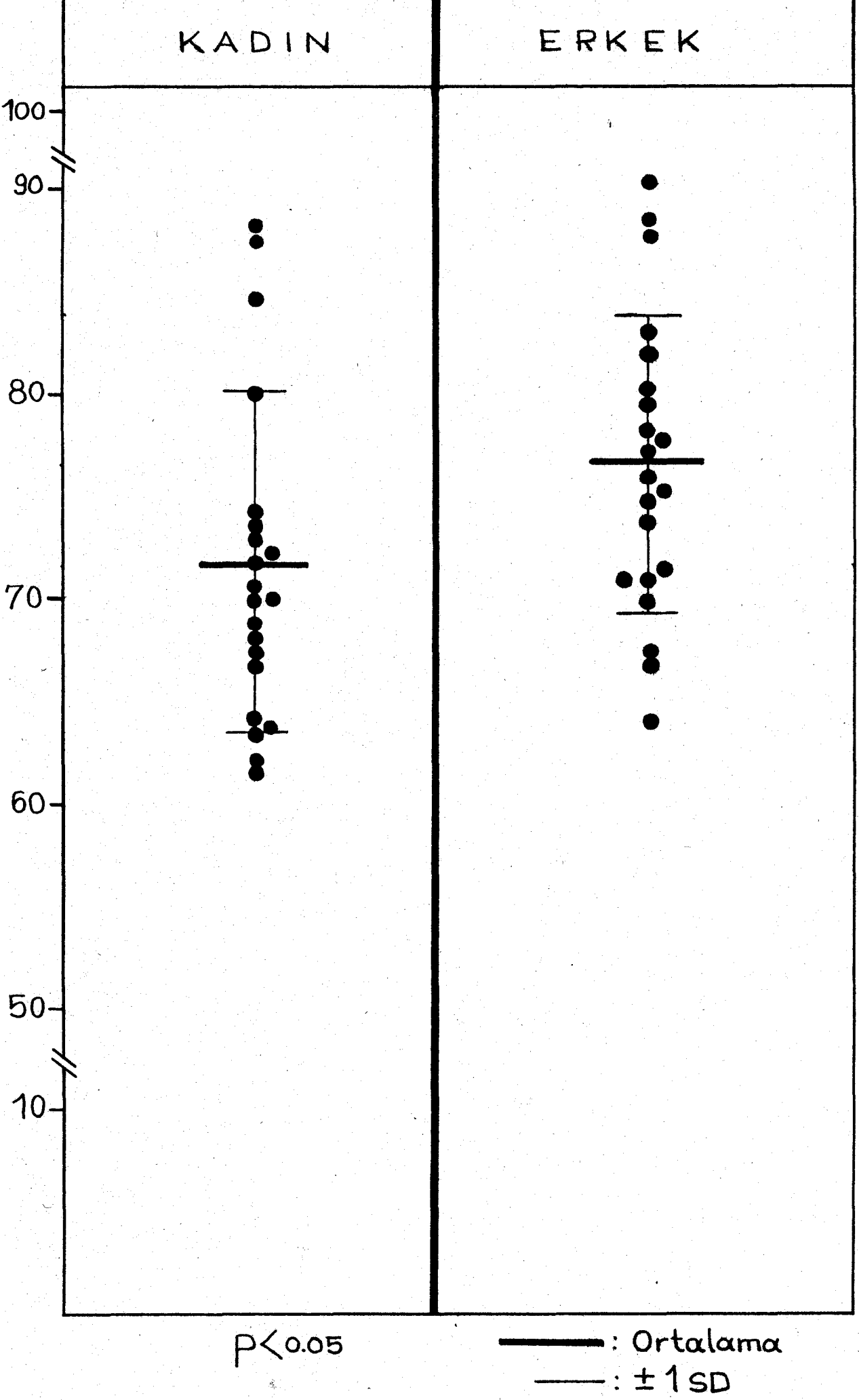
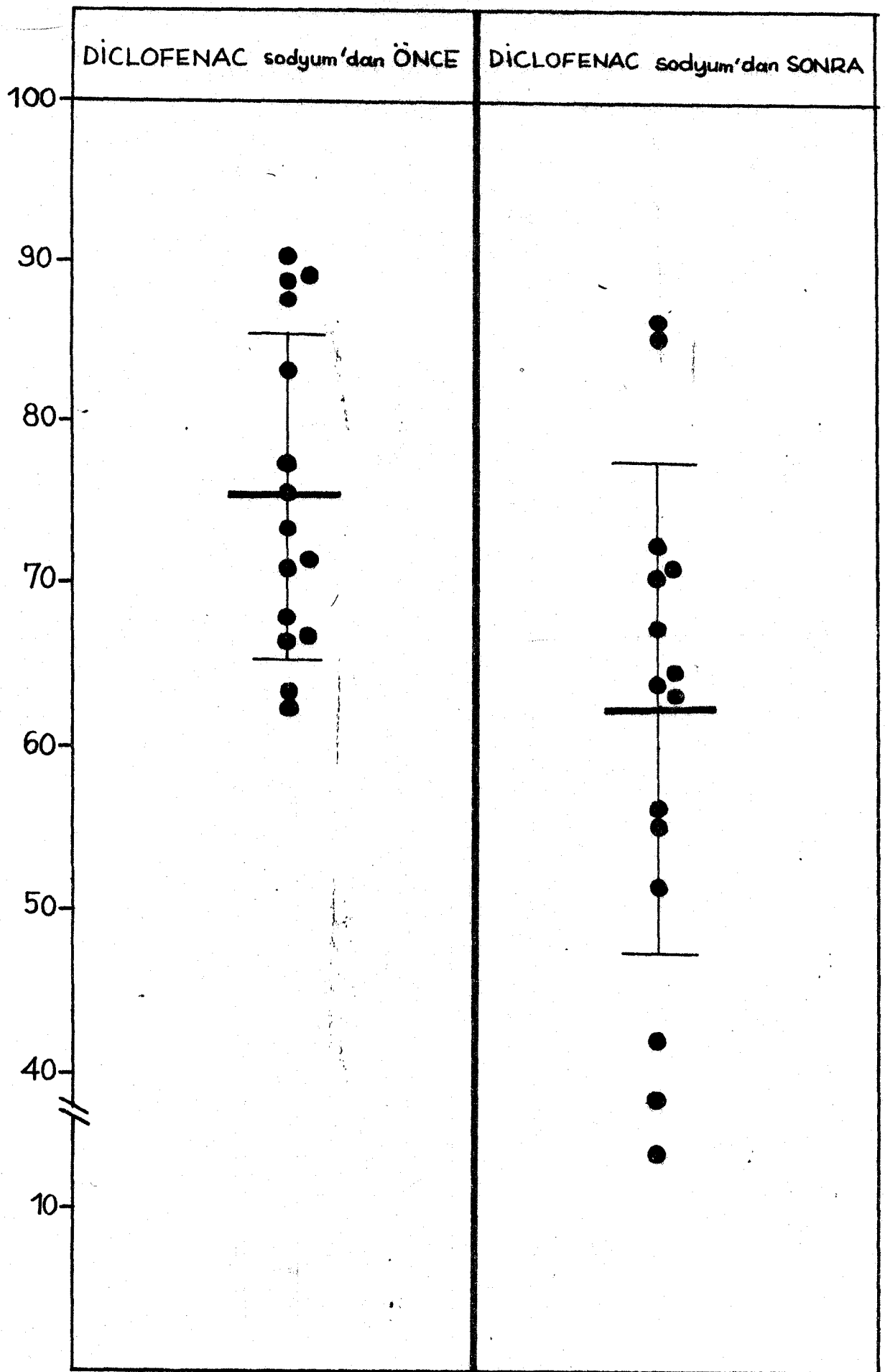


Diagram-I : Normal gönüllü kadın ve erkeklerin  
% granulosit adheransı



$p < 0.001$

— : Ortalama

— :  $\pm 1$  SD

Diagram. II : Diclofenac sodyum (Voltaren)'dan önce sonra % granulosit adheransı

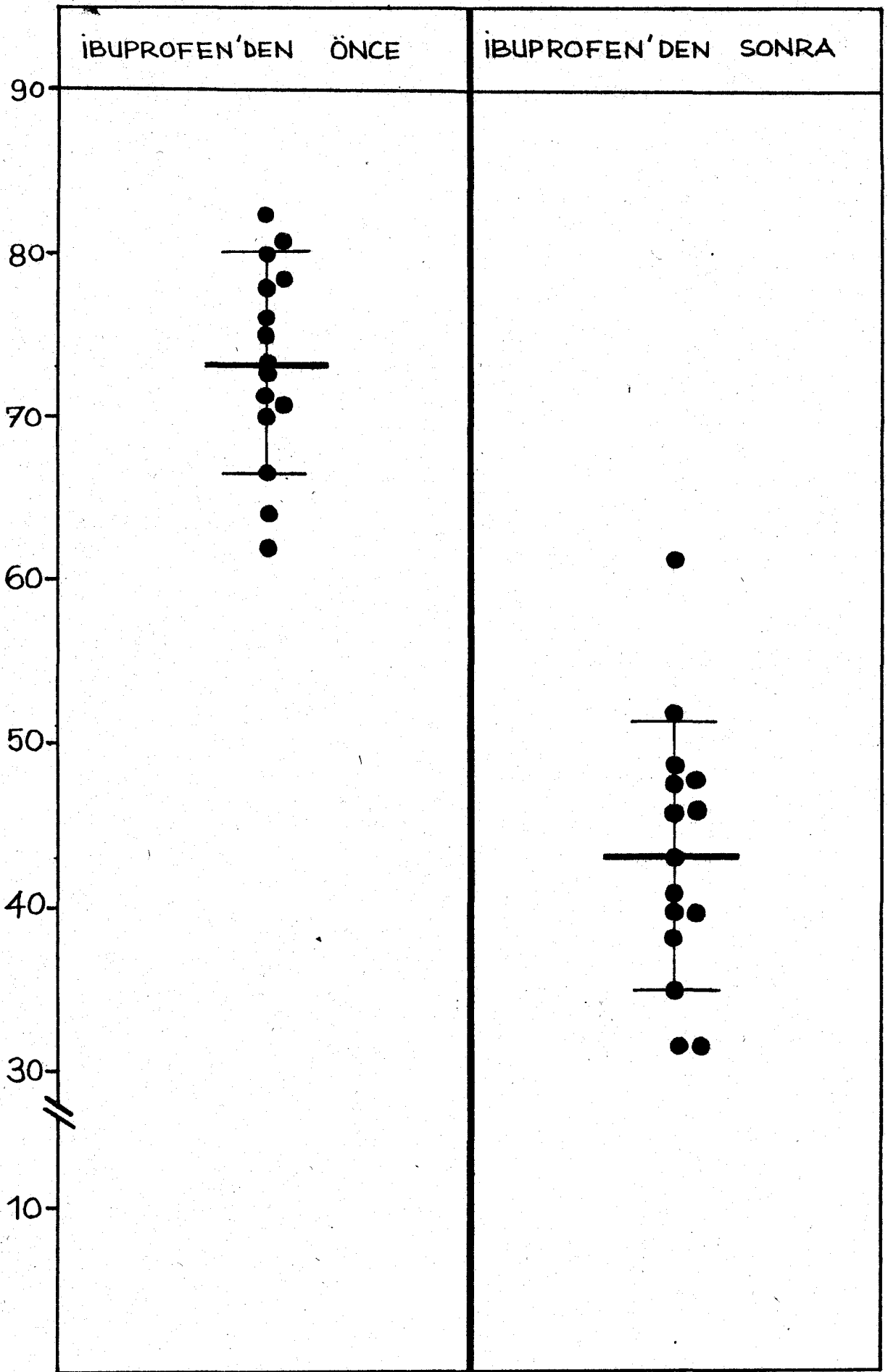
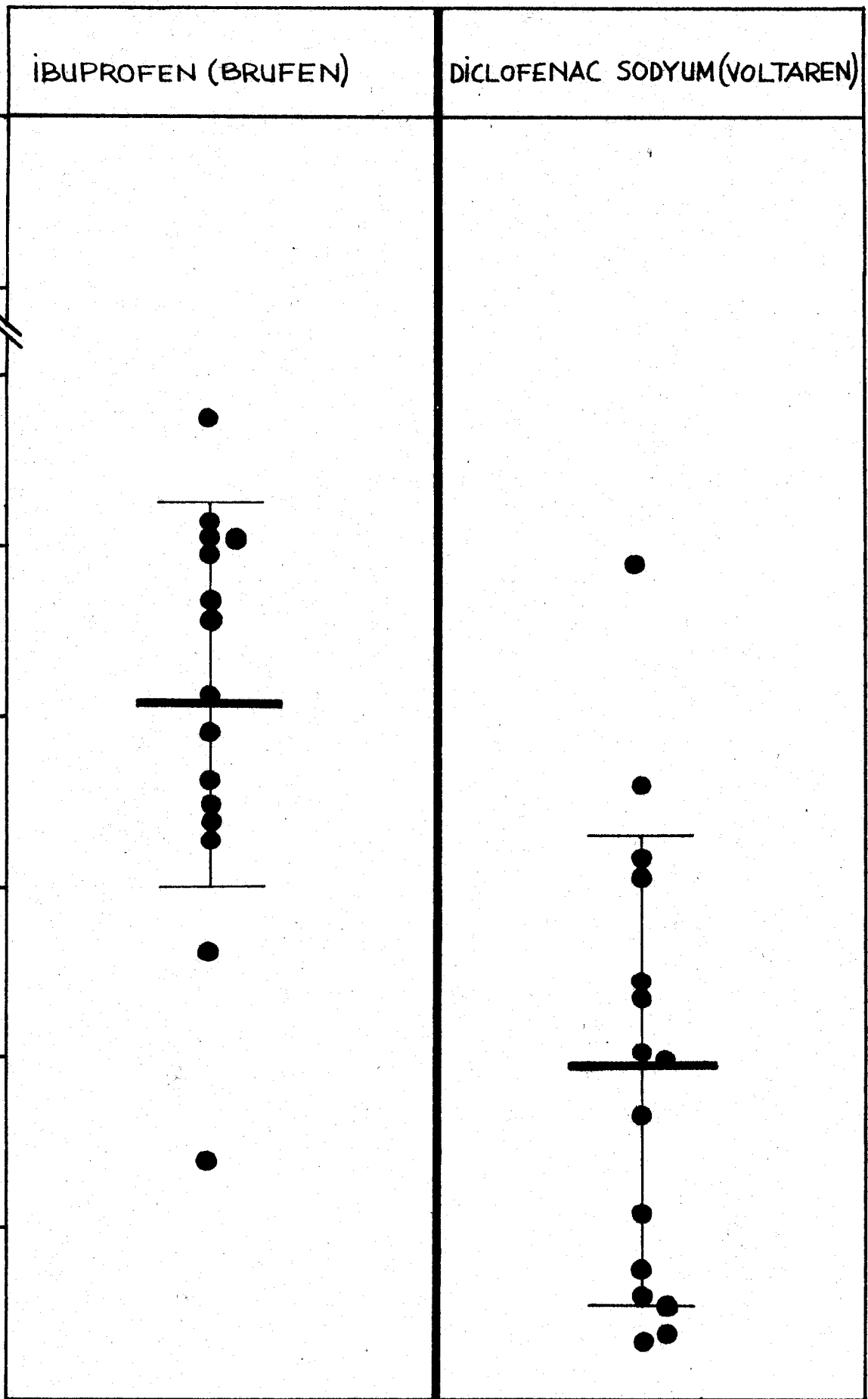


Diagram-III : İbuprofen (Brufen)'den önce ve sonra

% ağrı kesici adhezanca



$p < 0.001$

—: Ortalama  
—:  $\pm 1$  SD

Diagram-IV : Diclofenac sodyum (Voltaren) ve ibuprofen (Brufen)'in yol açtıkları

## T A R T I Ş M A

Bir akut inflammatuar uyarıya granülosit cevabı karmaşık olaylar dizisini içerir. Bunlar, kemik iliğinde yapım ve salınım, vasküler sisteme dağılım, uyarı tarafına yakın (iltihap odağı) vasküler endotelyuma granülosit adheransını izleyerek ekstravasküler kompartımana diapedez (iltihap odasına granülosit göçü), kemotaktik ajanlara cevap olarak yön sel hareket ve son olarak da iltihap yerinde fagositoz ve intrasellüler bakteri öldürmedir (8,9).

Inflammatuar reaksiyonun önemli bir komponenti olan granülosit adheransını ölçmek için MacGregor, basit, hızlı in vitro değerlendirme sistemi geliştirmiştir (8). Pasteur pipetleri içindeki sıkıştırılmış naylon lif kolonlarından heparinize tam kanın geçirilmesi ile ölçülen granülosit adheransını biz de aynı yöntemi kullanarak (çok küçük bazı değişikliklerle) ölçtük. Normal gönüllü kadınlarda %  $71.51 \pm 7.91$ , normal gönüllü erkeklerde %  $76.64 \pm 7.21$  olarak saptadık. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). MacGregor'un yaptığı çalışmada ise granülosit adheransı normal gönüllü erkeklerde %  $76 \pm 12$ , kadınlarda %  $91 \pm 7$  olarak ölçülmüştür ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p < 0.01$ ). Bizim çalışmamızda, literatürdekinin aksine kadınlarda daha düşük granülosit adheransı saptadık.

Fagositozdan önceki herhangi bir basamağın inhibisyonu bekleneceği gibi, inflamasyon derecesini azaltacak ve bakteriel invazyona karşı konak defansını bozacaktır (8).

İltihap odağında plazma eksüdasyonu ve nötrofil lökosit birikimi, konak canlının savunmasındaki önemli koruyucu mekanizmaları oluşturur. Yerel vasküler endotele granülosit adheransı sonrası, damar duvarından dışarıya akarak iltihap bölgesine göç eden granülositler, işgalci bakterilerle uğraşacak fagositlerin ilk dalgasını oluşturur(8,21).

Fagositozdan önceki herhangi bir basamağın inhibisyonu (örneğin, granülosit adheransının inhibisyonu) bekleneneği gibi, inflamasyon derecesini azaltacak ve bakteriel invazyona karşı konak defansını bozacaktır(8). Gerçekten, rekürrent enfeksiyonlu hastalarda çeşitli granülosit fonksiyon defektleri dökümanite edilmiştir(8,10). Granülosit mobilizasyonunun tüm basamaklarından biri olan vasküler duvara hücre adheransı en az anlaşılanıdır.

Anti-inflammatuar ilaçların genellikle tümü granülosit adheransını inhibe ederler. Daha önce yapılan çalışmalarda aspirin, ethanol, prednison, sodyum salisilat, asetaminofen, indomethasin, fenilbutazon ve kolşisinin granülosit adheransını inhibe ettiği gösterilmiştir(8,9). Bu ilaçlar içinde en yüksek granülosit adheransı inhibisyonunu ethanol % 50.3 ( $p < 0.01$ ) ve ikinci olarakda aspirin % 33.4 ( $p < 0.01$ ) ile oluşturmuştur. En düşük granülosit adheransı inhibisyonu ise fenilbutazona aittir: %28.8 ( $p < 0.02$ )(8,9)(Tablo-II).

İbuprofen(Brufen) ve diclofenac sodyum(Voltaren)'un granülosit adheransı üzerine olan etkileri daha önce hiç araştırılmamıştır. Biz bu çalışmamızda bu iki ilacın granülosit adheransı üzerine olan etkilerini araştırdık.

Biz bu çalışmamızda, ibuprofen(Brufen) verilen grubun ilaç verilmeden önceki normal granülosit adheransını



% 73.49±6.06, ibuprofen(Brufen)'den sonra % 43.14±7.81 ve granülosit adheransı inhibisyonunu % 41±11.29 olarak bulduk. Bu oran literatürde ethanolden sonra (%50.3) saptanan en yüksek değerdir ve aspirin, sodyum salisilat, indometasin, prednison, fenilbutazon ve asetaminofenin oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonundan daha yüksektir. İbuprofen(Brufen)'in yol açtığı granülosit adheransı inhibisyonu istatistiki olarak çok önemli bulundu( $p < 0.001$ ).

Bu çalışmamızda diclofenac sodyum(Voltaren) verilen grubun ilaç verilmeden önceki granülosit adheransını % 75.55±9.82, Voltaren'den sonra ise % 61.46±15.03 ve granülosit adheransı inhibisyonunu % 19.29±13.60 olarak saptadık. Bu oranın diğer anti-inflammatuar ajanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır(Tablo-II). Ancak, diclofenac sodyum(Voltaren)'un oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu da istatistiki olarak çok önemli bulunmuştur( $p < 0.001$ ).

İbuprofen(Brufen)'in oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu(% 41±11.29), diclofenac sodyum(Voltaren)'un oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonuna göre(% 19.29±13.60) istatistiki olarak çok önemli bulunmuştur( $p < 0.001$ ).

Nonsteroidal anti-inflammatuar ilaçların etki mekanizmaları çok araştırılmıştır. Granülosit adheransı üzerine olan etkileri saptanıncaya dek, bu ilaçların etki mekanizmalarını açıklayacak, genelde kabul edilmiş bir teori yoktu(49-51).

Farmakolojik etkileri oldukça karmaşıktır. Bugüne dek tanımlanmaya çalışılan olası etki mekanizmaları arasında, biyolojik ve lizozomal membranlar ile proteinlerin stabilizasyonu(1-3), proteolitik enzimlerin inaktivasyonu(3)

ve/veya fibrinolitik sistemin aktivasyonu(3),mikrotubul oluşumu(7),kemotaksis(4,5) ve fagositoz(6) üzerine olan etkileri,prostaglandin sentezini inhibe etmeleri(3,8-II) ve en çarpıcı özellik olarak da granülosit adheransını inhibe etmeleridir.Fagositoz ve kemotaksis üzerine olan etkileri,granülosit adheransını inhibe edici etkilerinden kaynaklanır(8,9).

Prostaglandinlerden  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGA$  ve  $PGF$ , akut iltihaptaki doku mediyatörlerindendir.Yerel vazodilatasyon yaparlar, histamin ve serotonin salgılanmasına yol açarlar ve bunların etkilerini potansiyelize ederler.Prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi,anti-inflammatuar ilaçların anti-inflammatuar etkisinden kısmen sorumludur.Bu ilaçların anti-inflammatuar etkilerini oluşturan asıl en önemli mekanizma,granülosit adheransı inhibisyonudur(8,9).Anti-inflammatuar ilaçların veriliminden sonraki granülosit adheransı inhibisyonu diyapedez ve eksüda formasyonunu azaltacaktır ki;bu inflammatuar reaksiyonu inhibe ederek,anti-inflammatuar etkiden kuvvetle sorumludur.

Anti-inflammatuar ilaçlar,granülosit adheransını "Granülosit adheransını inhibe eden faktör" denen bir plazma faktörü aracılığıyla yaparlar(9).Bu faktör ısıya dayanıklıdır, serumda bulunmaz ve dialize olmaz.Bu faktörün etkisi geriye dönüşümlüdür(reversibl).Her ilaç kendine özgü bir "Granülosit adheransını inhibe eden faktör" oluşturur.

Akut inflamasyonla seyreden durumlarda ise,plazmada bulunan "Granülosit adheransını artıran faktör" (9) nedeniyle granülosit adheransı normalden daha yüksek bulunmuştur.Bu faktör de serumda bulunmaz,plazmada bulunur,dialize olmaz,fakat ısı labildir.Anti-inflammatuar tedavi ile,

"Granülosit adheransını inhibe eden faktör = anti-adherans faktör" üretimi uyarılmakta, plazmada GAİF çoğalmakta ve granülosit adheransı inhibe olmaktadır(9).

Bryant ve Sutcliffe, in vitro olarak granülositlerin, cyclic adenosine monophosphate(c-AMP) ve intrasellüler c-AMP'yi artıran  $PGE_I$  ile inkübe edilmesi sonucu granülosit adheransının inhibe edildiğini gösterdiler(52). Buradaki faktör, "adherans inhibe eden faktör" olabilir.

Prostaglandinler ile "Granülosit adheransını inhibe eden faktör = anti-adherans faktör" arasında herhangi bir ilişki olabilir mi? Anti-inflammatuar ilaçlar prostaglandin sentezini inhibe ettiklerine göre "anti-adherans faktör" ile düşük prostaglandin düzeyi bir arada olmalıdır. PG'ler hücre içi adenil siklazı aktive ederek 3'-5'-c-AMP düzeyini yükseltirler(47,48,52). Prostaglandin sentezi inhibe edildiğinde hücre içi 3'-5'-c-AMP düzeyi düşmektedir. Bu durumda granülosit adheransının azalması beklenir. Oysa Bryant ve Sutcliffe, yüksek c-AMP düzeyi ve c-AMP'yi oluşturan maddelerin( $PGE_I$ ), granülosit adheransını inhibe ettiklerini gösterdiler(52). Dolayısıyla, hem prostaglandinlerin hem de prostaglandin sentezini inhibe eden anti-inflammatuar ajanların, granülosit adheransını benzer şekilde etkilemeleri yani inhibe etmeleri granülosit adheransı inhibisyonunda rol oynayan, "anti-adherans faktör" gibi bir plazma faktörünü kuvvetle desteklemektedir. Böylece, diclofenac sodyum(Voltaren) ve ibuprofen(Brufen) ve diğer anti-inflammatuar ilaçların granülosit adheransını inhibe ediş mekanizmasında, prostaglandin sentezini inhibe edici etkilerinin herhangi bir rolünün olmadığı anlaşılmaktadır. Bir başka deyişle, "anti-adherans faktör (AAF)" ile

prostaglandinler arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı düşünülebilir.

Ibuprofen(Brufen)'in oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu ( %  $41 \pm 11.29$ ) literatürde ethanolden sonraki(8) en yüksek değerdir.Diclofenac sodyum(Voltaren)"un yol açtığı granülosit adheransı inhibisyonu ise %  $19.29 \pm 13.60$ 'dır ve diğer tüm anti-inflammatuar ilaçların oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonundan daha düşüktür.

Anti-inflammatuar etki,asıl olarak granülosit adheransı inhibisyonundan kaynaklandığına göre,ibuprofenin potent bir anti-inflammatuar ilaç olduğu,bu etkisinin diclofenac sodyumdan daha güçlü ve önemli olduğu söylenebilir.

## S O N U Ç L A R

Normal gönüllü 42 kişinin granülosit adheransı ölçülmüş ve % 74.08±7.91 bulunmuştur. 21 normal gönüllü kadında granülosit adheransı % 71.51±7.91, 21 normal gönüllü erkekte ise % 76.64±7.21 bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistik olarak önemli fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

İbuprofen (Brufen) verilen grupta, ilaçtan önceki granülosit adheransı % 73.49±6.06, ibuprofenden sonra % 43.14±7.81 bulunmuştur.

İbuprofen (Brufen)'in oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu % 41.00±11.29 olarak saptanmıştır ve bu inhibisyon istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Diclofenac sodyum (Voltaren) verilen grupta ilaç verilmeyen önce granülosit adheransı % 75.55±9.82, diclofenac sodyum (Voltaren)'den sonra ise % 61.46±15.03 bulunmuştur.

Diclofenac sodyum (Voltaren)'un oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu % 19.29±13.60 olarak saptanmıştır ve bu inhibisyon istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

İbuprofen (Brufen)'in oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu % 41.00±11.29, diclofenac sodyum (Voltaren)'in oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonuna göre (% 19.29±13.60) istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

## Ö Z E T

Bu çalışmada önce normal gönüllü kişilerde granülosit adheransı araştırılmış, ikinci aşamada 15'er kişilik iki grup oluşturularak bir gruba nonsteroid anti-inflammatuar ilaçlardan olan ibuprofen(Brufen), diğer gruba diclofenac sodyum(Voltaren) verilmiş ve bu grupların ilaç verildikten sonraki granülosit adheransları ölçülerek, her iki ilacın oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu saptanmıştır.

Ibuprofen ve diclofenac sodyumun oluşturduğu granülosit adheransı inhibisyonu her ikisinde de istatistiksel olarak çok önemli bulunmuştur( $p < 0.001$ ).

Ibuprofen(Brufen)'in yaptığı granülosit adheransı inhibisyonu, diclofenac sodyum(Voltaren)'a göre istatistiksel açıdan çok anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur( $p < 0.001$ ).

Akut bir inflammatuar uyarıya karşı granülosit cevabı, kemik iliğinde yapım, perifere salınım, vasküler sisteme dağılım, uyarı odağına yakın vasküler endotelyuma granülosit adheransı ve bunu izleyerek ekstravasküler kompartımana diapedez, kemotaksis, fagositoz ve intrasellüler bakteri öldürmeden oluşmaktadır. Granülosit adheransının inhibe edilmesi doğal olarak bu "karmaşık aşamalı cevabı" bloke etmektedir ve granülosit diapedezi oluşmadığı için nötrofiller ekstravasküler kompartımana çıkamamakta, kemotaksis ve fagositoz yeterince oluşmamakta, inflamasyonun şiddeti azalmaktadır. Böylece iltihap odağındaki mikroorganizmalarla savaşamadığı için bakteriemi ve sistemik infeksiyon şansı artmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda nonsteroid anti-inflammatuar ilaçların çoğunun granülosit adheransını inhibe edici etkisi gösterilmiş ve bu ilaçların "anti-inflammatuar etki"sinin granülosit adheransını inhibe edici etkilerinden kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Biz bu çalışmamızda daha önce GA üzerine olan etkileri araştırılmayan ibuprofen ve diclofenac sodyumun oluşturdukları GA inhibisyonunu saptadık. Her iki ilacın da oluşturdukları GAİ istatistiksel olarak önemli bulunduğu için, iyi birer anti-inflammatuar ilaç oldukları ortadadır. Ancak ibuprofenin oluşturduğu GAİ, diclofenac sodyuma göre daha yüksek bulunduğu için bu ilacın daha potent bir anti-inflammatuar ajan olduğu söylenebilir.

K A Y N A K L A R

1. Allison, A.: The role of lysosomes in the action of drugs and hormones. *Adv Chemother* 3:253, 1968.
2. Weissman, G.: Interaction of Drugs and Subcellular Components in Animal Cells (Campbell PN, ed), London, Churchill, 1968, p 203.
3. Krupp, P., Menassé-Gdynia, R. and Ziel, R.: Questions relating to the pharmacological testing of antirheumatic agents. Chronic forms of polyarthrititis. Wagenhäuser, F.J., editor. Berne, Hans Huber Publishers, 1976, s. 271.
4. Ward, P.A.: Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol* 17(suppl):99, 1968.
5. Caner, J.E.: Colchicine inhibition of chemotaxis. *Arthritis Rheum* 8:757, 1965.
6. Lehrer, R.I.: Effects of colchicine and chloramphenicol on the oxidative metabolism and phagocytic activity of human neutrophils. *J Infect Dis* 127:40, 1973.
7. Malawista, S.E., Bensch, K.G.: Human polymorphonuclear leukocytes: demonstration of microtubules and effect of colchicine. *Science* 156:521, 1967.
8. MacGregor, R.R., Spagnuolo, P.J., Lentnek, A.L.: Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin, measured with a new assay system. *N Engl J Med* 291:642, 1974.
9. MacGregor, R.R.: The effect of anti-inflammatory agents and inflammation on granulocyte adherence. Evidence for regu-

- lation by plasma factors. Am J Med 61:597, 1976.
10. Vane, JR.: Prostaglandins and the aspirin-like drugs. Hosp Practice 7:61, 1972.
11. Willis, AL., Davidson, P., Smith, JB., et al: Prostaglandins in Cellular Biology and the inflammatory Process (Pharriss, BB., Ramwell, PW., eds), New York, Plenum, 1972, p 227.
12. Page, AR., Good, RA.: Studies on cyclic neutropenia: a clinical and experimental investigation. Am J Dis Child 94:623-661, 1957.
13. Miller, ME., Oski, FA., Harris, MB.: Lazy-leucocyte syndrome: a new disorder of neutrophil function. Lancet I:665-669, 1971.
14. Penny, R., Galton, DAG., Scott, JT., et al: Studies on neutrophil function. I. Physiological and pharmacological aspects. Br J Haematol 12:623-632, 1966.
15. Brayton, RG., Stokes, PE., Schwartz, MS., et al: Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization, phagocytosis, and intracellular bacterial killing. N Engl J Med 282:123-128, 1970.
16. Scott, J. T.: Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases. 5th Ed. Churchill Livingstone, London, 1978.
17. Menassé, R., Hedwall, P. R., Kraetz, J., Pericin, C., Riesterer, L., Sallmann, A., Ziel, R. and Jaques, R.: Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites, Scand J Rheumatol, Suppl. 22:5-16, 1978.
18. Riess, W. and Stierlin, H., Degen, P., Faigle, J. W., Gérardin, A., Moppert, J., Sallmann, A., Schmid, K., Schweizer, A., Sulc, M., Theobald, W. and Wagner, J.: Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. Scand J Rheumatol, Suppl. 22:17-29, 1978.



19. Stierlin, H., Faigle, J.W. and Colombi, A.: Pharmacokinetics of Diclofenac sodium (Voltaren) and metabolites in patients with impaired renal function. Scand J Rheumatol, Suppl. 22: 30-35, 1978.
20. Willis, J.V. and Kendall, M.J.: Pharmacokinetic studies on Diclofenac sodium in young and old volunteers. Scand J Rheumatol, Suppl. 22: 36-41, 1978.
21. Anderson, W.A.D. ve Kissane, John M.: Patoloji, ed.: Aykut Kazancıgil, Cilt I, Ankara, Güven Yayıncılık San. ve Tic. A.Ş., 1982.
22. Lentnek, A.L., Schreiber, A.D., MacGregor, R.R.: The induction of augmented granulocyte adherence by inflammation. J Clin Invest 57: 1098, 1976.
23. Surface Phenomena in Chemistry and Biology. Edited by JF Danielli, KGA Pankhurst. New York, Pergamon Press, 1958.
24. Stuart, M.J., Murphy, S., Oski, F.A., et al: Platelet function in recipients of platelets from donors ingesting aspirin. N Engl J Med 287: 1105-1109, 1972.
25. Banks, D.C., Mitchell, J.R.: Leukocytes and thrombosis. II. Relationship between leukocyte behaviour and divalent cations, sulphhydryl groups, red cells and adenosine diphosphate. Thromb Diath Haemorrh 30: 47, 1973.
26. Hampton, J.R., Harrison, M.J.G., Honour, A.J., et al.: Platelet behaviour and drugs used in cardiovascular disease. Cardiovasc Res 1: 101, 1967.
27. Allison, F.Jr., Lancaster, M.G.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. II. The relationship of fibrinogen and fibrin to the leucocytic sticking reaction in ear chambers of rabbits injured by heat. J Exp Med 111: 45-64, 1960.

28. Marchesi, VT., Florey, HW.: Electron micrographic observations on the emigration of leukocytes. QJ Exp Physiol 45:343-348, 1960.
29. Garvin, JE.: Factors affecting the adhesiveness of human leucocytes and platelets in vitro. J Exp Med 114:51-73, 1961.
30. Penny, R., Galton DAG.: Studies on neutrophil function. II. Pathological aspects. Br J Haematol 12:633-645, 1966.
31. Idem: The effect of cyclic AMP on granulocyte adhesiveness. Clin Res 21:594, 1973.
32. Kvarstein, B.: A methodological study of human leucocyte adhesiveness to glass beads. Scand J Clin Lab Invest 23: 259-270, 1969.
33. Rabinowitz, Y.: Adherence and separation of leukemic cells on glass bead columns. Blood 26:100-103, 1965.
34. Bryant, RE., Sutcliffe, MC.: A method for quantitation of human leukocyte adhesion to glass. Proc Soc Exp Biol Med 141:196-202, 1972.
35. Crowley, JP., Abramson, N.: Effect of ethanol on complement-mediated chemotaxis. Clin Res 19:415, 1971.
36. Spagnuolo, PJ., MacGregor, RR.: Ethanol effect on components of chemotaxis. Clin Res 21:612, 1973.
37. Pickrell, KL.: The effect of alcoholic intoxication and ether anesthesia on resistance to pneumococcal infection. Bull Johns Hopkins Hosp 63:238-260, 1938.
38. Duvall, CP., Perry, S.: The use of 51-chromium in the study of leukocyte kinetics in chronic myelocytic leukemia. J Lab Clin Med 71:614-628, 1968.
39. Spivak, JL., Brubaker, LH., Perry, S.: Intravascular granulocyte kinetics in acute leukemia. Blood 34:582-590, 1969.

40. Athens, JW., Raab, SO., Haab, OP., et al.: Blood granulocyte kinetics in chronic myelocytic leukemia. J Clin Invest 44:765, 1965.
41. Lichtman, MA., Weed, RI.: Peripheral cytoplasmic characteristics of leukocytes in monocytic leukemia: relationship to clinical manifestations. Blood 40:52, 1973.
42. Lichtman, MA.: Rheology of leukocytes, leukocyte suspensions, and blood in leukemia. J Clin Invest 52:350, 1973.
43. Brandt, L.: Adhesiveness to glass and phagocytic activity of neutrophilic leukocytes in myeloproliferative diseases. Scand J Haematol 2:126, 1965.
44. Athens, JW., Haab, OP., Raab, SO., et al.: The mechanism of steroid granulocytosis. J Clin Invest 41:1342, 1962.
45. Bishop, CR., Athens, JW., Boggs, DR., et al.: Leukokinetic studies. XIII. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. J Clin Invest 41:249, 1968.
46. Yenerman, Münevver: Genel Patoloji, Cilt 2, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1981.
47. Kayaalp, Oğuz: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, Ankara, Ayyıldız Matbaası A.Ş., 1979.
48. Levenson, J. David, Simmons, Charles E. JR., Brenner, Barry, M.: Arachidonic Acid Metabolism, Prostaglandins and the Kidney. Am J Med 1982;72:354-374.
49. Paulus, HE., Whitehouse, MW.: Nonsteroid anti-inflammatory agents Ann Rev Pharmacol 13:107, 1973.
50. Mills, JA.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 290:781, 1002, 1974.
51. Weiner, M., Piliero, SJ.: Nonsteroid anti-inflammatory agents.

Ann Rev Pharmacol 10:171,1970.

52. Bryant, RE., Sutcliffe, MC.: The effect of 3',5'-adenosine  
monophosphate on granulocyte adhesion. J Clin Invest  
54:1241,1974.